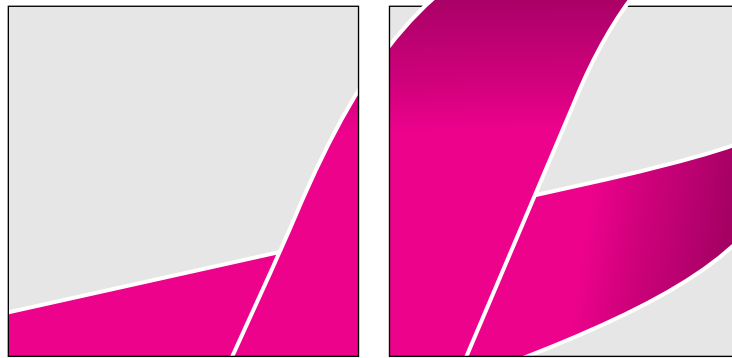


# Chuyên khảo HIV 2007



Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

**UNAIDS**

UNICEF • UNDP • UNFPA • UNDCP  
ILO • UNESCO • WHO • WORLD BANK



World Health  
Organization

## Mục lục

1. Giới thiệu.....	16
Đường lây truyền.....	16
Quan hệ tình dục .....	17
Dùng ma túy đường tĩnh mạch .....	18
Lây truyền từ mẹ sang con.....	18
Tiêm hoặc truyền sản phẩm máu nhiễm HIV.....	18
Lịch sử tự nhiên.....	18
Hệ thống phân loại của CDC.....	20
Dịch tễ học.....	22
Kết luận .....	23
Tài liệu tham khảo.....	23
2. Nhiễm HIV-1 cấp.....	28
Giới thiệu.....	28
Những sự kiện virus học và miễn dịch học xảy ra trong thời gian nhiễm HIV-1 cấp.....	28
Dấu hiệu và triệu chứng.....	30
Chẩn đoán.....	31
Điều trị.....	32
Tài liệu tham khảo.....	34
3. Xét nghiệm HIV.....	36
Làm thế nào để xét nghiệm.....	36
Chẩn đoán kháng thể HIV.....	37
Xét nghiệm sàng lọc ELISA.....	37
Xét nghiệm chứng thực.....	40
Các xét nghiệm nhanh.....	42
Loại bệnh phẩm.....	43
Thực hiện xét nghiệm.....	44
Vấn đề: “cửa sổ chẩn đoán”.....	46
Xét nghiệm acid nucleic của HIV (NAT).....	48
Kết quả xét nghiệm.....	49
Trường hợp đặc biệt: trẻ em sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV.....	50
Trường hợp đặc biệt: phơi nhiễm nghề nghiệp với HIV.....	51
Ứng dụng trong thực hành.....	52
Những nguồn Internet hữu ích liên quan đến xét nghiệm HIV.....	53
Tài liệu tham khảo.....	54
4. Sinh bệnh học của nhiễm HIV-1.....	57
Cấu trúc của HIV-1.....	58
Cấu trúc hình thể của HIV-1.....	58
Tổ chức bộ gen của virus.....	59
Chu trình nhân bản của HIV.....	63
Sự xâm nhập của HIV.....	63
Các sự kiện sau khi hòa màng.....	68
HIV và hệ miễn dịch.....	72
Vai trò của các tế bào trình diện kháng nguyên.....	72
Mô bạch huyết là nơi virus nhân bản.....	74
Hệ HLA và đáp ứng miễn dịch với HIV.....	76
Đáp ứng miễn dịch tế bào đặc hiệu chống HIV.....	78

Đáp ứng miễn dịch của TH1/TH2 .....	80
Các đáp ứng miễn dịch thể đặc hiệu với HIV-1 .....	80
Một vaccin phòng HIV? .....	82
Tài liệu tham khảo.....	83
5. ART 2007.....	88
Lịch sử.....	88
Tài liệu tham khảo.....	93
Tổng quan về các nhóm thuốc kháng virus.....	94
Các thuốc dạng Nucleoside (NRTIs).....	95
Tài liệu tham khảo.....	105
Các thuốc ức chế sao chép ngược không nucleoside (NNRTI).....	109
Tài liệu tham khảo.....	114
Thuốc ức chế Protease (PI).....	117
Tài liệu tham khảo.....	126
Thuốc ức chế virus xâm nhập (Entry inhibitors).....	130
Tài liệu tham khảo.....	132
ART 2007/2008: chân trời mới.....	135
“Tân trang” lại những thuốc cũ.....	135
Tài liệu tham khảo.....	136
Các thuốc nucleoside mới.....	137
Tài liệu tham khảo.....	140
Các NNRTI mới.....	141
Tài liệu tham khảo.....	144
Thuốc ức chế protease mới (PI).....	146
Tài liệu tham khảo.....	147
Thuốc ức chế virus xâm nhập (Entry inhibitors).....	147
Thuốc ức chế quá trình hoàn chỉnh (trưởng thành) của virus .....	163
Tài liệu tham khảo.....	164
Liệu pháp miễn dịch.....	165
Tài liệu tham khảo.....	170
Mục tiêu điều trị.....	174
Thành công và thất bại trong điều trị.....	174
Mục tiêu điều trị tiết căn .....	186
Tài liệu tham khảo.....	188
Khi nào bắt đầu HAART .....	193
Kinh nghiệm từ thực hành .....	195
Những bệnh nhân có triệu chứng.....	197
Những bệnh nhân không triệu chứng – CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l.....	198
Những bệnh nhân không có triệu chứng – CD4 từ 200-350 tế bào/ $\mu$ l.....	199
Những bệnh nhân không triệu chứng - CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l.....	200
Những hệ quả ở giai đoạn muộn hơn của bệnh.....	202
Liệu có sự khác nhau nào giữa 200-350 và >350 tế bào T- CD4/ $\mu$ l.....	205
Tài liệu tham khảo.....	208
Bắt đầu bằng phác đồ HAART nào?.....	211
Sơ bộ về các phác đồ ban đầu (bậc 1) được khuyến cáo.....	211
Tiếp cận thực tiễn phác đồ bậc 1 – các nguyên tắc quan trọng.....	212
Cần phải làm rõ những gì trước khi bắt đầu?.....	213

Nhóm thuốc nào sẽ được dùng?.....	216
Tài liệu tham khảo.....	230
Khi nào thay đổi HAART.....	237
Thay đổi do tác dụng phụ cấp tính.....	237
Thay đổi thuốc do độc tính lâu dài.....	238
Thay đổi phác đồ do thất bại điều trị về virus.....	242
Tài liệu tham khảo.....	245
Thay đổi HAART thế nào.....	246
Thay đổi do thất bại về virus.....	246
Thay đổi để đơn giản phác đồ - liệu “liệu pháp duy trì” có ổn không?.....	247
Hoán chuyển để giảm lược – nhìn nhận lại phác đồ 3 nuke.....	250
Tài liệu tham khảo.....	250
Phác đồ cứu cánh.....	254
Đại cương.....	254
Cứu cánh bằng lopinavir/r, tipranavir/r, darunavir/r và T-20.....	256
Phác đồ cứu cánh PI kép.....	257
Mega-HAART có hoặc không kèm theo ngắt đoạn điều trị.....	259
Tăng nhạy cảm với NNRTI (hypersensitivity).....	260
Tái sử dụng các thuốc cũ.....	261
“Đội và theo dõi” hoặc thậm chí gián lược ART.....	261
Các thuốc “cứu cánh” mới.....	263
Hướng dẫn thực hành điều trị virus đa kháng.....	264
Tài liệu tham khảo.....	264
Khi nào ngừng HAART.....	268
VL và CD4 trong thời gian ngừng điều trị.....	268
Các nguy cơ: kháng thuốc, các vấn đề về lâm sàng, AIDS.....	269
STI do yêu cầu của bệnh nhân và để giảm độc tính của thuốc.....	271
STI – vì các lý do miễn dịch.....	271
STI trong chiến lược “cứu cánh” với virus đa kháng.....	273
Điều trị ngắt quãng từng đợt có kiểm soát theo khoảng cách cố định.....	274
Ngắt đoạn theo CD4: SMART và hậu quả của nó.....	275
Lời khuyên cho ngắt đoạn điều trị.....	278
Tài liệu tham khảo.....	278
Theo dõi điều trị.....	283
Tải lượng virus.....	283
Tế bào CD4.....	287
Các xét nghiệm thường quy khác – cần theo dõi những gì?.....	290
Đo nồng độ thuốc vì mục đích điều trị (TDM)?.....	291
Tài liệu tham khảo.....	292
Giá thành, Dự phòng, Tuân thủ.....	295
Giá thành.....	295
Phòng ngừa.....	296
Duesbergians – một môn phái trong y học HIV.....	303
Tài liệu tham khảo.....	304
6. Điều trị các tác dụng phụ.....	307
Các tác dụng phụ đường tiêu hóa.....	307
Buồn nôn và nôn.....	308



Ỉa chảy .....	308
Độc tính gan .....	310
Các vấn đề về thận .....	312
Các tác dụng phụ thần kinh.....	315
Bệnh lý thần kinh ngoại vi .....	315
Các rối loạn thần kinh trung ương .....	315
Các thay đổi huyết học.....	317
Tăng các đợt chảy máu .....	317
Các phản ứng dị ứng .....	318
Các NNRTI.....	318
Quá mẫn abacavir.....	319
Toan lactic .....	320
Hoại tử vô mạch .....	321
Loãng xương/xốp xương.....	322
Một số tác dụng phụ đặc biệt.....	323
Tài liệu tham khảo.....	324
7. Hội chứng rối loạn phân bố mỡ .....	329
Đại cương .....	329
Biểu hiện lâm sàng.....	329
HAART, hội chứng rối loạn phân bố mỡ và nguy cơ bệnh tim mạch.....	331
Bệnh sinh.....	333
NRTI và rối loạn phân bố mỡ.....	333
Protease inhibitor và rối loạn phân bố mỡ.....	334
Chẩn đoán.....	336
Điều trị và dự phòng .....	337
Thay đổi lối sống.....	338
Các can thiệp đặc hiệu .....	339
Tài liệu tham khảo.....	342
8. Độc tính ty thể của các thuốc dẫn chất nucleoside.....	345
Giới thiệu.....	345
Bệnh sinh của nhiễm độc ty thể.....	345
Biểu hiện lâm sàng .....	346
Theo dõi và chẩn đoán .....	350
Điều trị và dự phòng nhiễm độc ty thể .....	351
Tương tác thuốc.....	351
Uridine.....	352
Tài liệu tham khảo.....	354
9. Xét nghiệm HIV kháng thuốc.....	357
Các phương pháp xét nghiệm kháng thuốc .....	357
Xét nghiệm kháng thuốc kiểu hình.....	358
Xét nghiệm kháng thuốc kiểu gen .....	358
Các hệ thống phiên giải theo quy luật .....	359
Hệ thống phiên giải dựa trên dữ liệu và virtual phenotype.....	359
Đại cương.....	360
Cơ chế kháng thuốc.....	361
Sự lây truyền các chủng HIV kháng thuốc.....	363
Các nghiên cứu lâm sàng .....	365

Phiên giải kết quả gen kháng thuốc .....	366
NRTIs .....	366
NNRTIs .....	369
PIs .....	369
Các thuốc ức chế gắn kết .....	375
Các thuốc mới .....	375
Tổng kết .....	377
Bảng các đột biến kháng thuốc .....	379
Tài liệu tham khảo .....	382
10. Thai nghén và HIV .....	389
Điều trị HIV trong thai nghén .....	389
Bắt đầu liệu pháp HIV trong thai kỳ .....	389
Tiếp tục điều trị trong suốt thai kỳ .....	390
Gián đoạn điều trị trong 3 tháng đầu .....	391
Phối hợp thuốc dùng trong thai kỳ .....	391
Theo dõi điều trị .....	392
Các vấn đề đặc biệt về điều trị HIV trong thai nghén .....	392
Các thuốc kháng retrovirus trong thai nghén .....	393
Phân loại thuốc của FDA trong thai nghén .....	395
Phòng ngừa nhiễm HIV chu sinh .....	396
Điều trị dự phòng lây truyền mẹ-con bằng thuốc kháng retrovirus .....	397
Điều trị trong lúc sinh .....	398
Điều trị trẻ sơ sinh .....	401
Điều trị dự phòng chuẩn sau sinh .....	401
Dự phòng trong trường hợp nguy cơ cao (đa thai, trẻ sinh non) .....	401
Dự phòng trong trường hợp nguy cơ lây nhiễm rất cao .....	402
Quy trình trong trường hợp không được dự phòng trước và trong đẻ .....	402
Các nghiên cứu thêm về dự phòng nhiễm HIV ở trẻ sơ sinh .....	402
Tài liệu tham khảo .....	403
11. Điều trị kháng retrovirus ở trẻ em .....	407
Đặc điểm của nhiễm HIV ở trẻ em .....	407
Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ < 18 tháng tuổi .....	410
Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ > 18 tháng tuổi .....	411
Khi nào bắt đầu điều trị kháng retrovirus .....	411
Những quan điểm chung về điều trị trẻ em nhiễm HIV .....	413
Chiến lược .....	415
Các nhóm thuốc kháng retrovirus .....	417
Các chất ức chế sao chép ngược dạng nucleos(t)ide (NRTIs) .....	417
Các chất ức chế sao chép ngược non nucleoside (NNRTIs) .....	419
Các chất ức chế Protease (PIs) .....	420
Các chất ức chế gắn kết (Fusion inhibitors = FIs) .....	422
Tương tác thuốc .....	422
Theo dõi hiệu quả điều trị và thất bại điều trị .....	422
Thay đổi điều trị .....	423
Điều trị hỗ trợ và dự phòng .....	424
Kết luận .....	424
Tài liệu tham khảo .....	425

12. Các nhiễm trùng cơ hội (NTCH).....	427
NTCH trong kỷ nguyên HAART.....	427
Tài liệu tham khảo.....	429
Viêm phổi Pneumocystis (PCP).....	430
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	430
Chẩn đoán.....	431
Điều trị.....	432
Dự phòng.....	433
Tài liệu tham khảo.....	436
Toxoplasma não.....	439
Dấu hiệu và triệu chứng.....	439
Chẩn đoán.....	440
Điều trị.....	440
Dự phòng.....	442
Tài liệu tham khảo.....	444
Viêm võng mạc do CMV.....	446
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	446
Chẩn đoán.....	447
Điều trị.....	447
Dự phòng.....	449
Tài liệu tham khảo.....	450
Nhiễm Candida.....	453
Dấu hiệu và triệu chứng.....	453
Chẩn đoán.....	453
Điều trị.....	454
Dự phòng.....	454
Tài liệu tham khảo.....	455
Lao.....	457
Tương tác giữa HIV và MTB.....	457
Biểu hiện lâm sàng.....	458
Chẩn đoán.....	459
Điều trị.....	462
Tác dụng phụ của thuốc.....	462
ART và điều trị lao.....	466
Điều trị lao tiềm tàng.....	469
Lao kháng thuốc: lao đa kháng (MDR) và lao siêu kháng (XDR).....	470
Tài liệu tham khảo.....	471
Mycobacteria không điển hình (MAC).....	475
Dấu hiệu và triệu chứng.....	475
Chẩn đoán.....	475
Điều trị.....	476
Dự phòng.....	477
Tài liệu tham khảo.....	478
Herpes simplex.....	479
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	479
Chẩn đoán.....	480
Điều trị.....	480

Dự phòng.....	481
Tài liệu tham khảo.....	481
Herpes zoster.....	482
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	482
Chẩn đoán.....	482
Điều trị.....	483
Dự phòng.....	483
Tài liệu tham khảo.....	484
Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML).....	485
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	485
Chẩn đoán.....	486
Điều trị.....	487
Dự phòng.....	487
Tài liệu tham khảo.....	487
Viêm phổi vi khuẩn.....	489
Dấu hiệu và triệu chứng/Chẩn đoán.....	489
Điều trị.....	489
Dự phòng.....	490
Tài liệu tham khảo.....	491
Cryptosporidiosis.....	492
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	492
Chẩn đoán.....	492
Điều trị.....	492
Dự phòng.....	493
Tài liệu tham khảo.....	494
Cryptococcosis.....	495
Các triệu chứng và dấu hiệu.....	495
Chẩn đoán.....	495
Điều trị.....	496
Dự phòng.....	497
Tài liệu tham khảo.....	498
Nhiễm trùng huyết do Salmonella.....	499
Dấu hiệu, triệu chứng và chẩn đoán.....	499
Điều trị.....	499
Dự phòng.....	500
Tài liệu tham khảo.....	500
Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS).....	501
Tài liệu tham khảo.....	504
Hội chứng suy mòn.....	508
Chẩn đoán.....	508
Điều trị.....	509
Tài liệu tham khảo.....	510
Các nhiễm trùng cơ hội hiếm.....	512
Nhiễm Aspergillus.....	512
U mạch trực khuẩn.....	513
Histoplasmosis.....	514
Isosporiasis.....	515

Coccidioidomycosis .....	516
Leishmania phù tạng .....	517
Microsporidiosis.....	518
Nocardia .....	520
Penicillium marneffeii.....	520
Rhodococcus .....	521
Trypanosoma cruzi .....	522
13. Kaposi's Sarcoma .....	523
Triệu chứng và chẩn đoán.....	524
Tiền lượng và giai đoạn .....	526
Điều trị.....	527
Điều trị tại chỗ.....	527
Hóa trị liệu.....	528
Miễn dịch liệu pháp.....	530
Theo dõi và chăm sóc.....	531
Tài liệu tham khảo.....	531
14. U lympho ác tính.....	536
U lympho ác tính không Hodgkin (NHL) .....	537
Các triệu chứng và dấu hiệu.....	537
Chẩn đoán.....	538
Điều trị.....	539
HAART và các yếu tố nguy cơ cổ điển.....	542
Dùng HAART khi nào và phác đồ nào?.....	543
Một số thể bệnh u lympho đặc biệt.....	543
Điều trị khi tái phát, ghép tế bào gốc.....	545
Tài liệu tham khảo.....	546
U lympho ác tính tiên phát của hệ thần kinh trung ương.....	549
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	549
Chẩn đoán.....	549
Điều trị.....	550
Tài liệu tham khảo.....	551
Bệnh Hodgkin (HD).....	552
Các dấu hiệu và triệu chứng.....	553
Chẩn đoán.....	553
Điều trị.....	553
Tài liệu tham khảo.....	554
Bệnh Castleman đa ổ (MCD).....	555
Dấu hiệu và triệu chứng .....	555
Chẩn đoán.....	555
Điều trị.....	556
Tài liệu tham khảo.....	557
15. Bệnh nhân mới phát hiện nhiễm HIV.....	559
Đối thoại ban đầu .....	559
Những gì bệnh nhân cần biết .....	559
Những gì bác sỹ cần biết.....	559
Các xét nghiệm.....	560
Khám bệnh .....	561

16. HIV và tiêm chủng.....	563
Đánh giá lợi ích bảo vệ của tiêm chủng .....	563
Đánh giá nguy cơ của tiêm chủng .....	564
Tiêm chủng cho người tiếp xúc .....	564
Tiêm chủng ở trẻ nhiễm HIV .....	564
Dự phòng sau phơi nhiễm .....	565
Thực hành tiêm chủng.....	565
Bản cam kết.....	565
Thời điểm tiêm chủng .....	565
Vaccin lần đầu hoặc nhắc lại .....	565
Đường dùng vaccin.....	566
Chi tiết từng loại vaccin.....	566
Tài liệu tham khảo.....	574
17. Lữ hành cùng HIV .....	577
Chuẩn bị trước chuyến đi.....	577
Thuốc kháng virus (ART).....	577
Lưu ý chung.....	578
Tiêm chủng.....	579
Dự phòng sốt rét.....	579
Thủ tục nhập cảnh và bảo hiểm khi du lịch .....	580
Các nguy cơ đặc biệt.....	580
Nhiễm trùng đường ruột.....	580
Sốt rét.....	581
Sởi.....	581
Leishmania .....	581
Lao.....	582
Các nấm lưu hành địa phương .....	582
Các bệnh lây qua đường tình dục .....	582
Các ký sinh trùng khác.....	582
Các vấn đề y tế sau khi du lịch .....	583
Tài liệu tham khảo.....	583
Các đường dẫn.....	584
18. HIV và đồng nhiễm HBV/HCV .....	586
Đồng nhiễm HIV và HCV .....	586
Dịch tễ học và đường lây truyền .....	586
Diễn biến lâm sàng và bệnh sinh .....	586
Chẩn đoán.....	587
Điều trị.....	590
Các lời khuyên khi theo dõi điều trị .....	591
Viêm gan C cấp tính.....	597
Tài liệu tham khảo.....	597
Đồng nhiễm HIV và HBV .....	598
Giới thiệu.....	598
Diễn biến của viêm gan B ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV .....	599
Dự phòng.....	600
Điều trị.....	601
Tài liệu tham khảo.....	605

19. Nhiễm GBV-C .....	607
GBV-C: một virus thân thiện hay vô hại? .....	608
Các cơ chế gây bệnh được đưa ra: một câu hỏi nhiều câu trả lời .....	609
Làm gì với hiện tượng GBV-C trong máu của bệnh nhân HIV? .....	610
Tài liệu tham khảo .....	611
20. HIV và Chức Năng Thận .....	614
Bảo vệ thận .....	614
Biểu hiện lâm sàng/chẩn đoán bệnh lý thận .....	614
Những xét nghiệm thường quy của suy thận .....	616
Bệnh thận phối hợp với nhiễm HIV (BT-HIV) .....	616
Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng .....	617
Các nguyên tắc điều trị viêm cầu thận .....	618
Điều trị tăng huyết áp .....	619
Độ an toàn đối với thận của liệu pháp kháng retrovirus .....	619
Bệnh thận do indinavir .....	620
Tác dụng phụ gây độc ống thận, hội chứng Fanconi .....	620
Tenofovir và thận .....	621
Liều lượng thuốc kháng retrovirus trong suy thận .....	622
Các bệnh nhiễm trùng cơ hội và suy thận .....	623
Viêm phổi pneumocystis .....	623
Viêm não Toxoplasma .....	623
Nhiễm CMV, HSV, VZV .....	624
Tài liệu tham khảo .....	625
21. Các bệnh da và niêm mạc liên quan HIV .....	628
Dẫn nhập .....	628
Thăm khám và điều trị da liễu ở bệnh nhân nhiễm HIV .....	630
HAART: Sự ảnh hưởng đến các bệnh da (niêm mạc) .....	633
Kết luận .....	635
Phụ lục 1: .....	636
Các bệnh da liên quan HIV hay gặp nhất .....	636
Phụ lục 2: .....	649
Bệnh da và niêm mạc liên quan đến các thuốc kháng retrovirus .....	649
Tài liệu tham khảo .....	652
22. HIV và các Bệnh Lây Truyền qua Đường Tình Dục .....	663
Giang mai .....	663
Triệu chứng .....	663
Chẩn đoán .....	664
Điều trị .....	664
Tài liệu tham khảo .....	665
Bệnh Lậu .....	666
Triệu chứng .....	666
Chẩn đoán .....	666
Điều trị .....	667
Tài liệu tham khảo .....	667
Nhiễm Chlamydia .....	667
Triệu chứng .....	668
Chẩn đoán .....	668

Điều trị.....	668
Tài liệu tham khảo.....	669
Bệnh hạ cam.....	669
Triệu chứng.....	669
Chẩn đoán.....	670
Điều trị.....	670
Tài liệu tham khảo.....	670
Bệnh sùi mào gà.....	670
Triệu chứng.....	671
Chẩn đoán.....	671
Điều trị.....	671
Tài liệu tham khảo.....	671
23. HIV và Bệnh Tim Mạch.....	673
Bệnh mạch vành (BMV).....	673
Phòng ngừa.....	674
Chẩn đoán.....	675
Điều trị.....	676
Suy tim sung huyết.....	676
Nguyên nhân.....	676
Chẩn đoán.....	677
Điều trị.....	677
Tiên lượng.....	678
Tràn dịch màng ngoài tim.....	679
Rối loạn nhịp tim.....	679
Bệnh van tim.....	680
Những biểu hiện tim mạch khác.....	680
Tài liệu tham khảo.....	681
24. Tăng áp động mạch phổi phối hợp với HIV.....	686
Nguyên nhân, bệnh sinh, phân loại.....	686
Tăng áp động mạch phổi (PAH=TADMP).....	686
Chẩn đoán.....	687
Luồn catheter tim phải.....	687
ECG.....	687
X quang phổi.....	688
Siêu âm tim.....	688
Hình quét phổi thông khí-tưới máu, chụp mạch phổi và cắt lớp vi tính.....	688
Điều trị.....	688
Điều trị chung.....	688
Điều trị đặc hiệu.....	690
Kết luận dành cho thầy thuốc.....	693
Tài liệu tham khảo.....	694
25. HIV và bệnh phổi.....	696
Bệnh sử.....	697
Các bệnh lý ở phổi.....	699
Viêm phổi vi khuẩn.....	699
Hen phế quản.....	701
Khí phế thũng.....	701



Viêm phổi kẽ dạng lympho (LIP) .....	702
Ung thư phế quản .....	702
Các nhiễm trùng cơ hội ít gặp .....	702
Tài liệu tham khảo .....	702
26. Bệnh não và tủy do HIV-1 .....	705
Bệnh não do HIV .....	705
Biểu hiện lâm sàng .....	706
Chẩn đoán .....	707
Điều trị .....	708
Bệnh lý tủy do HIV .....	710
Các đặc điểm lâm sàng .....	710
Chẩn đoán .....	711
Điều trị .....	712
Tài liệu tham khảo .....	712
27. Các bệnh thần kinh cơ .....	713
Bệnh lý đa dây thần kinh và bệnh lý đa rễ thần kinh .....	713
Các đặc điểm lâm sàng .....	713
Chẩn đoán .....	719
Điều trị .....	719
Bệnh cơ .....	723
Đặc điểm lâm sàng .....	723
Chẩn đoán .....	724
Điều trị .....	724
Tài liệu tham khảo .....	724
28. HIV và các rối loạn tâm thần .....	726
Trầm cảm (Major depression) .....	726
Điều trị .....	728
Loạn thần .....	733
Loạn thần tiên phát .....	733
Loạn thần thứ phát .....	733
Điều trị .....	734
Điều trị cấp cứu tâm thần .....	736
Tài liệu tham khảo .....	736
29. Rối loạn chức năng tình dục trong HIV/AIDS .....	738
Giới thiệu .....	738
Định nghĩa .....	738
Căn nguyên của rối loạn chức năng tình dục trong HIV/AIDS .....	738
Tuổi .....	739
Các yếu tố nguy cơ: các bệnh lý và bệnh kèm theo .....	739
Các thuốc .....	740
Các nghiên cứu đang tiến hành .....	740
Chẩn đoán rối loạn chức năng tình dục .....	741
Điều trị rối loạn chức năng tình dục .....	742
Đại cương .....	742
Các thuốc ức chế PDE-5 .....	743
Testosterone .....	744
Tài liệu tham khảo .....	744

30. HIV và mong muốn sinh con.....	746
Giới thiệu.....	746
Tính an toàn của rửa tinh trùng.....	747
Tư vấn trước khi tiến hành.....	748
Nam giới (người chồng) nhiễm HIV.....	749
Nữ giới (người vợ) nhiễm HIV.....	750
Các rối loạn khả năng thụ tinh.....	751
Cả hai vợ chồng nhiễm HIV.....	752
Các khía cạnh tâm lý-xã hội.....	752
Tương lai của vấn đề.....	753
Tài liệu tham khảo.....	753
31. Dự phòng sau phơi nhiễm (PEP).....	756
Lây truyền.....	756
Nguy cơ lây truyền.....	756
Hiệu quả và hạn chế của PEP.....	757
Khi nào chỉ định PEP?.....	758
Các nguy cơ của PEP.....	758
Các can thiệp ban đầu.....	759
Khởi động PEP.....	760
Theo dõi PEP.....	762
Tài liệu tham khảo.....	762
32. Thông tin về thuốc.....	764
3TC – Lamivudine.....	764
Abacavir (ABC).....	765
Acyclovir.....	766
Amphotericin B.....	767
Amprenavir.....	769
Atazanavir.....	770
Atovaquone.....	772
Atripla®.....	773
Azithromycin.....	773
AZT – Zidovudine.....	774
Cidofovir.....	776
Clarithromycin.....	777
Clindamycin.....	778
Combivir™.....	779
Co-trimoxazole.....	780
d4T – Stavudine.....	781
Dapsone.....	782
Darunavir (TMC-114).....	783
Daunorubicin, liposomal.....	784
ddC – Zalcitabine.....	785
ddI – Didanosine.....	785
Delavirdine.....	786
Doxorubicin (liposomal).....	787
Efavirenz.....	788
Emtricitabine (FTC).....	790

Erythropoietin.....	791
Ethambutol .....	792
Etravirin (TMC-125).....	793
Fluconazole .....	794
Fosamprenavir.....	795
Foscarnet .....	797
Ganciclovir.....	798
G-CSF.....	799
Indinavir .....	800
Interferon alfa 2a/2b.....	801
Interleukin-2 .....	803
Isoniazid (INH) .....	803
Itraconazole .....	805
Kivexa™ (USA: Epzicom™).....	806
Lopinavir .....	807
Maraviroc .....	809
Nelfinavir.....	810
Nevirapine .....	812
Pentamidine.....	814
Pyrimethamine .....	815
Raltegravir (MK-0518).....	816
Ribavirin.....	817
Rifabutin.....	818
Rifampin (hoặc rifampicin).....	820
Ritonavir.....	821
Saquinavir.....	823
Sulfadiazine.....	824
T-20 (Enfuvirtide).....	825
Tenofovir.....	827
Tipranavir.....	829
Trizivir™.....	831
Truvada™.....	832
Valganciclovir.....	832
Voriconazole .....	834
33. Tương tác thuốc .....	837
Phần 1: Tương tác ART-ART.....	838
Abacavir (ABC, Ziagen™; cũng có trong Trizivir™, Kivexa™).....	838
Amprenavir - APV, Agenerase® .....	839
Atazanavir - ATV, Reyataz® .....	839
Darunavir - DRV (TMC-114), Prezista® .....	841
Didanosine - dDI, Videx® .....	842
Efavirenz - EFV, Sustiva® .....	842
Emtricitabine - FTC, Emtriva® (thành phần của Truvada®).....	845
Enfuvirtide - T-20, Fuzeon® .....	845
Fosamprenavir - FPV, Lexiva®/Telzir® .....	845
Indinavir - IDV, Crixivan®.....	847
Lamivudine - 3TC, Epivir® (thành phần của Combivir®, Kivexa®, Trizivir®).....	849

Lopinavir - LPV/r, Kaletra <sup>®</sup> .....	849
Maraviroc .....	852
Nelfinavir - NFV, Viracept <sup>®</sup> .....	853
Nevirapine - NVP, Viramune <sup>®</sup> .....	854
Saquinavir - SQV, Invirase 500 <sup>®</sup> .....	856
Stavudine - d4T, Zerit <sup>®</sup> .....	858
Tenofovir - TDF, Viread <sup>®</sup> (thành phần của Truvada <sup>®</sup> ) .....	859
Tipranavir - TPV/r, Aptivus <sup>®</sup> .....	861
Zalcitabine - ddC, HIVID <sup>®</sup> .....	862
Zidovudine - AZT, Retrovir <sup>®</sup> (thành phần của Combivir <sup>®</sup> , Trizivir <sup>®</sup> ) .....	862
Phần 2: ART + thuốc khác .....	864
Kháng sinh .....	864
Thuốc chống trầm cảm .....	865
Thuốc uống điều trị tiểu đường .....	866
Kháng histamine .....	866
Thuốc chống co giật .....	867
Thuốc chống nấm .....	868
Ergotamines và dẫn chất ergotamine (chống đau nửa đầu) .....	869
Thảo dược, vitamins và thức ăn .....	869
Các thuốc tim .....	870
Thuốc an thần, gây ngủ .....	870
Thuốc ức chế miễn dịch .....	871
Các thuốc điều trị thay thế (methadone, buprenorphine) .....	872
Thuốc chống loạn thần .....	873
Thuốc uống tránh thai .....	874
Phosphodiesterase type 5 (PDE 5) inhibitors .....	874
Thuốc ức chế bơm proton (PPIs), ức chế H2, kháng acid .....	875
Statins (thuốc hạ lipid) .....	876
Thuốc chống lao .....	877
Thuốc kháng virus .....	878

# 1. Giới thiệu

*Bernd Sebastian Kamps và Christian Hoffmann*

*Người dịch: BS. Vũ Đình Phú*

Những báo cáo đầu tiên về các bệnh nhân tình dục đồng giới mắc các bệnh trước đây hiếm gặp như Viêm phổi Pneumocytis và Kaposi's sarcoma được công bố vào tháng 5 năm 1981 (CDC 1981a, 1981b, 1981c). Sự việc trở nên rõ ràng hơn khi những nhóm dân cư khác cũng mắc các bệnh mới này, do có những ca bệnh đầu tiên được báo cáo ở những người tiêm chích ma túy. Tuy nhiên, phải mất gần hai năm, vào năm 1983, HIV-1 mới được xác định là căn nguyên gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (Barre' -Sinoussi 1983, Broder 1984, Gallo 1984).

Gần 25 năm đã trôi qua. Trong 25 năm, nhiễm HIV đã thay đổi từ một bệnh lý chết người trở thành một bệnh mạn tính có thể điều trị. Trong 25 năm, sự phát triển của điều trị kháng virus (ART) là một trong những tiến bộ vượt bậc của lịch sử y học. Tuy vậy, đối với số đông những người sống với HIV/AIDS, điều trị kháng virus vẫn còn cách hàng năm ánh sáng – ART không thể có được với nguồn lực của những nước nghèo, nơi HIV tiếp tục tàn phá những gia đình, những cộng đồng và xã hội, đặc biệt là những người nghèo đói và bị cách ly khỏi xã hội.

Trong 800 trang sách sau, chúng tôi trình bày tổng quan toàn diện về điều trị nhiễm HIV và các biến chứng của nó. Như những năm trước, mọi chương đều được sửa lại một cách kỹ lưỡng, và hầu hết các phần của sách đã có trên internet ([www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com)) hàng tháng trước khi chúng được in ở đây. Triết lý chi phối việc phát hành HIV Medicine đã được ấn hành tại [www.freemedicalinformation.com](http://www.freemedicalinformation.com). Chúng tôi tin chắc rằng đó là cách mà các sách giáo khoa y học tiến bộ sẽ được sử dụng trong thế kỷ 21.

## ***Đường lây truyền***

Có một số đường lây truyền HIV. Những đường lây truyền này đã được xác định rõ (xem thêm chương “Dự phòng sau phơi nhiễm”). HIV có thể được lây truyền qua:

- Quan hệ tình dục không an toàn với người nhiễm HIV;
- Tiêm hoặc truyền máu, sản phẩm máu bị nhiễm HIV (cũng có thể lây nhiễm qua thụ tinh nhân tạo, ghép da và ghép tạng);
- Dùng lại kim tiêm không được tiệt trùng của người nhiễm HIV đã dùng trước;
- Lây truyền từ mẹ sang con (trong thời gian mang thai, lúc sinh và qua nuôi dưỡng bằng sữa mẹ).

Nhiễm trùng nghề nghiệp của nhân viên y tế và nhân viên phòng xét nghiệm có thể xảy ra; dù sao, một nghiên cứu năm 1995 đánh giá rằng tuy có 600.000 đến 800.000 vết thương do kim tiêm xảy ra với nhân viên y tế mỗi năm ở Mỹ, nhiễm trùng nghề nghiệp là ít gặp. Nguy cơ lây nhiễm HIV nghề nghiệp từ kim tiêm bị nhiễm cho nhân viên y tế được phát hiện là 0,3% trong số các trường hợp được báo cáo trước khi có điều trị kháng virus (ART).

Đôi khi có những sự lo sợ rằng có thể có những đường lây truyền HIV khác. Phải tuyên bố rõ ràng và dứt khoát là HIV không truyền qua muỗi, ruồi, bọ chét, ong, hoặc ong bắp cày. HIV không lây truyền qua tiếp xúc ngẫu nhiên hàng ngày. Không có trường hợp nhiễm HIV nào được chứng minh là do tiếp xúc với nước mắt hoặc nước bọt không dính máu. Vì HIV không truyền qua nước bọt, không thể mắc HIV qua việc dùng chung cốc, nĩa, bánh, hoặc hoa quả (Friedland 1986, Castro 1988, Friedland 1990). Theo ý kiến của những chuyên gia hàng đầu, sự tiếp xúc của da lành với dịch cơ thể nhiễm HIV là không đủ để nhiễm virus.

### **Quan hệ tình dục**

Quan hệ tình dục không an toàn là đường lây truyền HIV quan trọng nhất trên thế giới. Mặc dù người nhận quan hệ tình dục qua hậu môn được ước tính có nguy cơ nhiễm virus cao nhất, nhiễm HIV sau chỉ một lần quan hệ tình dục xâm nhập cũng đã được mô tả. Sự hiện diện của các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác làm tăng đáng kể nguy cơ bị nhiễm HIV.

Tải lượng virus càng thấp, khả năng lây của người bệnh càng thấp. Một nghiên cứu tiên cứu 415 cặp sống chung giữa một người nhiễm và một người không nhiễm ở Uganda đã thấy rằng trong 90 trường hợp nhiễm mới xảy ra trong khoảng thời gian 30 tháng, không có trường hợp nào là nhiễm từ người bạn tình có tải lượng virus dưới 1500 bản sao/ml. Nguy cơ nhiễm HIV tăng lên với mỗi logarit tải lượng virus là 2,45 lần (Quinn 2000). Phải chú ý rằng mức tải lượng virus trong máu và trong dịch cơ thể khác không luôn tương quan với nhau. Vì vậy nguy cơ cá nhân vẫn khó ước tính. Hơn nữa, những bệnh nhân đã nhiễm HIV không được bảo vệ khỏi tái nhiễm với những chủng virus mới.

Tải lượng virus càng cao, khả năng lây của người bệnh càng lớn. Điều này là đặc biệt đúng với những bệnh nhân trong giai đoạn nhiễm HIV cấp tính. Trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp, virus nhân lên rộng khắp mà không có bất kỳ đáp ứng miễn dịch thích hợp nào có thể phát hiện được, có thể đạt mức trên 100 triệu HIV-1 RNA/ml (xem chương Nhiễm HIV-1 cấp tính).

### **Dùng ma túy đường tĩnh mạch**

Dùng chung dụng cụ tiêm chích không vô trùng đã được dùng trước đó bởi người bị nhiễm là một đường quan trọng lây truyền HIV ở nhiều nước có tỷ lệ cao người tiêm chích ma túy. Trái ngược với vết thương tai nạn do kim tiêm (xem chương Dự phòng sau phơi nhiễm), nguy cơ lây truyền qua dùng chung dụng cụ tiêm chích là cao hơn nhiều: người tiêm chích ma túy đảm bảo vị trí đúng của kim tiêm trong tĩnh mạch bằng cách hút thấy máu chảy ra.

### **Lây truyền từ mẹ sang con**

Nếu không có sự can thiệp nào, 15-30% những người mẹ nhiễm HIV sẽ lây nhiễm cho con trong thời gian mang thai và khi sinh. Xấp xỉ 75% trong số những trường hợp này, HIV được lây truyền trong giai đoạn cuối thai kỳ hoặc trong khi sinh. Khoảng 10% lây nhiễm HIV mẹ sang con xảy ra trước 3 tháng cuối thai kỳ, và 10-15% lây nhiễm HIV qua nuôi dưỡng bằng sữa mẹ. Ở những nước phương tây, nhiễm HIV chu sinh (mẹ sang con) đã trở nên hiếm từ khi dự phòng lây truyền bằng thuốc kháng virus và đình chỉ thai nghén có chọn lọc được áp dụng. Chi tiết hơn, xem chương “Phụ nữ mang thai và HIV...”

### **Tiêm hoặc truyền sản phẩm máu nhiễm HIV**

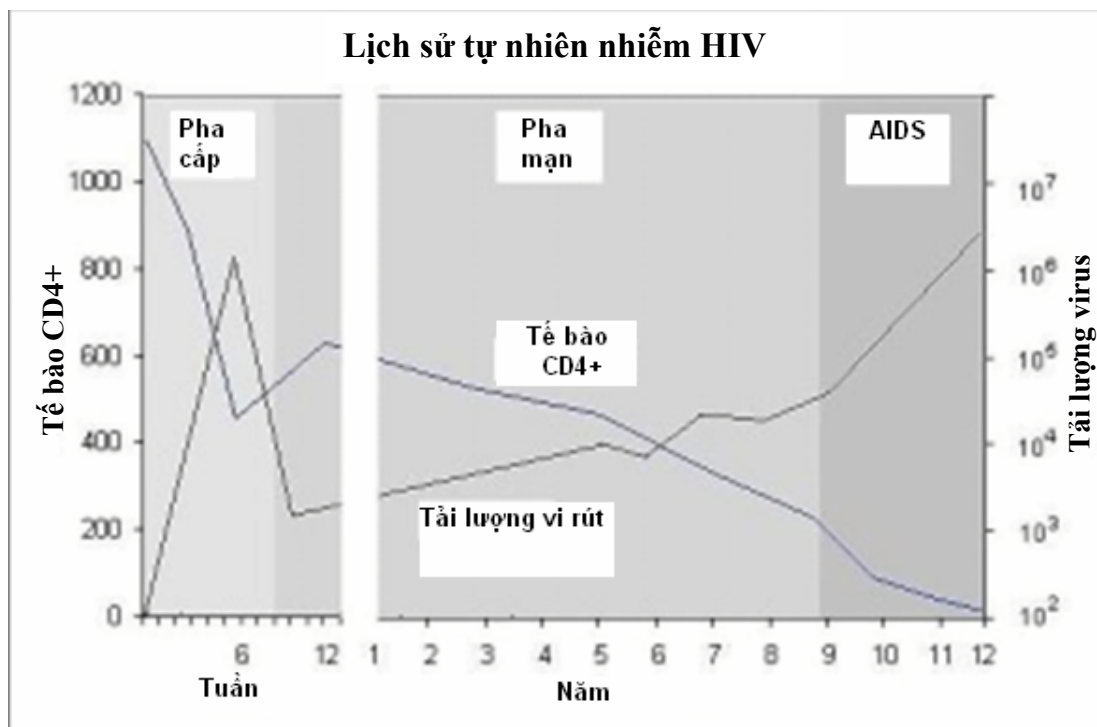
Ở hầu hết những nước phương tây, chỉ định hoặc truyền máu hoặc sản phẩm máu nhiễm HIV đã trở thành sự kiện hiếm thấy. Với những phương pháp xét nghiệm hiện nay (chi tiết xem chương Xét nghiệm HIV), nguy cơ mắc HIV từ 1 đơn vị máu được truyền là khoảng 1: 1.000.000. Tuy nhiên, trong khi những nước Tây Âu, Mỹ, Australia, Canada, và Nhật có quy định sàng lọc HIV bắt buộc và chặt chẽ đối với máu được cho, không phải tất cả các nước đều làm được điều này.

### **Lịch sử tự nhiên**

“Lịch sử tự nhiên” được mô tả sau đây ám chỉ nhiễm HIV trong điều kiện không có HAART.

Hội chứng virus cấp của nhiễm HIV tiên phát (được xác định là khoảng thời gian từ khi bắt đầu nhiễm HIV đến khi phát triển đáp ứng kháng thể) biểu hiện những triệu chứng thường giống với những triệu chứng của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (infectious

mononucleosis). Những triệu chứng này xuất hiện trong vài ngày đến vài tuần sau phơi nhiễm HIV (xem chương “Nhiễm HIV-1 cấp”). Dù vậy, những dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng có thể không xảy ra ở tất cả các bệnh nhân. Trong giai đoạn nhiễm HIV cấp, thường có virus huyết cao và số lượng tế bào T CD4 thường giảm rõ rệt. Số lượng tế bào T CD4 sau đó tăng trở lại, nhưng thường ở mức thấp hơn giá trị trước khi nhiễm HIV (xem Hình 1).



**Hình 1. Số lượng tế bào CD4+ và tải lượng virus trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp**

Sau giai đoạn nhiễm virus cấp, thường đạt được sự cân bằng giữa sự tái tạo virus và đáp ứng miễn dịch vật chủ, và nhiều người nhiễm có thể không có biểu hiện lâm sàng của nhiễm HIV trong nhiều năm. Thậm chí trong điều kiện không điều trị kháng virus, giai đoạn không biểu hiện lâm sàng này có thể kéo dài 8-10 năm hoặc hơn. Tuy nhiên, thuật ngữ “giai đoạn im lặng” có thể là sai lầm, căn cứ vào tốc độ thay thế virus mới cao đáng kinh ngạc và sự phá hủy tế bào T CD4 không ngừng hàng ngày.

Vào cuối giai đoạn “im lặng”, một số triệu chứng hoặc bệnh lý có thể xuất hiện nhưng không đủ tiêu chuẩn xác định AIDS. Tình trạng đó bao gồm những dấu hiệu nhẹ về miễn dịch, da, huyết học và thần kinh. Nhiều trong số chúng được liệt kê trong Loại B của hệ thống phân loại CDC (xem Bảng 1). Những triệu chứng thực thể như là sốt, giảm cân, ra mồ hôi trộm ban đêm, và ỉa chảy cũng có thể biểu lộ. Trong tình huống này, mức 200 tế bào T CD4/ $\mu$ l là giới hạn quan trọng, dưới mức này nguy cơ của nhiều bệnh chỉ điểm AIDS tăng lên, trong số



chúng có một số nhiễm trùng cơ hội và khối u nhất định (xem Bảng 1). Khi bệnh nhân có trên 200 tế bào T CD4/ $\mu$ l, hầu hết những bệnh chỉ điểm AIDS đều hiếm gặp (xem chương “AIDS”).

Dù sao, quá trình nhiễm virus có thể thay đổi đột ngột, và trong một số trường hợp, tiến triển tới AIDS xảy ra nhanh chóng. Những yếu tố vật chủ quyết định chủ yếu một người nhiễm HIV có bộc lộ sự thiếu hụt miễn dịch rõ ràng trên lâm sàng hay không, hoặc những người này thuộc nhóm không tiến triển dài kỳ, những người này chiếm khoảng 5% trong số tất cả những người nhiễm (chi tiết, xem “ Bệnh học của nhiễm HIV-1”).

### ***Hệ thống phân loại của CDC***

Hệ thống phân loại nhiễm HIV được chấp nhận rộng rãi nhất, được công bố ban đầu bởi Trung tâm Phòng và Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) vào năm 1986, dựa trên những bệnh lý nhất định có liên quan tới nhiễm HIV (xem Bảng 1). Hệ thống phân loại này được dự định để dùng trong các điều tra sức khỏe cộng đồng và nó đã là công cụ dịch tễ học hữu ích trong nhiều năm. Năm 1993, phân loại CDC được sửa lại (CDC 1993b). Từ đó, định nghĩa lâm sàng của AIDS đã được mở rộng ở Mỹ (không ở Châu Âu) bao gồm những bệnh nhân nhiễm HIV với số lượng tế bào T CD4 ít hơn 200 tế bào/ $\mu$ l hoặc ít hơn 14% tổng tế bào lympho, ngay cả trong lúc không có những tình trạng bệnh lý đã liệt kê.

Vì vậy, phân loại CDC hiện nay phân chia những người nhiễm HIV trên cơ sở biểu hiện lâm sàng và số lượng tế bào lympho T CD4. Có 3 nhóm phân loại lâm sàng (A, B, C xem Bảng 1) và 3 nhóm phân loại tế bào lympho T CD4 (1, 2, 3 xem Bảng 2). Ví dụ, một bệnh nhân có nấm Candida miệng họng và số tế bào T CD4 là 250/ $\mu$ l sẽ được phân loại là B2; người nào đó có nhiễm trùng không triệu chứng và số tế bào T CD4 là 500/ $\mu$ l sẽ là loại A1. Việc phân loại tế bào T CD4 nên được dựa trên số lượng tế bào T CD4 chính xác thấp nhất (“số lượng CD4 thấp nhất”) và không dựa trên số lượng tế bào T CD4 gần đây nhất.

Với trẻ dưới 13 tuổi, hệ thống phân loại đã được sửa lại và bổ sung (xem chương “HAART ở trẻ em”). Cũng nên chú ý rằng, bên cạnh phân loại CDC, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cũng đã công bố hệ thống chia giai đoạn đối với nhiễm HIV. Sự phân loại của WHO là một cách tiếp cận để sử dụng trong những nơi có nguồn lực hạn chế và được dùng rộng rãi ở châu Phi và châu Á.

**Bảng 1. Phân loại lâm sàng của hệ thống phân loại CDC ở người nhiễm HIV**

<p><b>Loại A</b></p> <p>Nhiễm HIV không triệu chứng</p> <p>Nhiễm HIV cấp (tiên phát) với bệnh lý kèm theo hoặc bệnh sử nhiễm HIV cấp</p> <p>Bệnh hạch lympho toàn thể dai dẳng</p> <p><b>Loại B</b></p> <p>Những tình trạng bệnh có triệu chứng mà không được bao gồm trong những tình trạng được liệt kê ở phân loại lâm sàng C. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn:</p> <p>U mạch trực khuẩn</p> <p>Nhiễm nấm candida, miệng hầu (tưa miệng)</p> <p>Nhiễm trùng nấm candida, âm hộ âm đạo; dai dẳng, thường xuyên, hoặc đáp ứng kém với điều trị</p> <p>Loạn sản cổ tử cung (trung bình hoặc nặng)/ung thư cổ tử cung tại chỗ</p> <p>Những triệu chứng thực thể, như là sốt (38,5<sup>0</sup>C) hoặc ỉa chảy kéo dài hơn 1 tháng</p> <p>Bạch sản lông ở miệng</p> <p>Herpes zoster (bệnh zona), với ít nhất 2 đợt bệnh khác nhau hoặc lan rộng nhiều hơn 1 khúc bì</p> <p>Xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát</p> <p>Bệnh do <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p>Bệnh viêm tiểu khung, đặc biệt nếu biến chứng áp xe ống vòi trứng</p> <p>Bệnh thần kinh ngoại vi</p>	<p><b>Loại C – những bệnh xác định AIDS **</b></p> <p>Nhiễm trùng nấm candida phế quản, khí quản, hoặc phổi</p> <p>Nhiễm trùng nấm candida, thực quản</p> <p>Ung thư cổ tử cung, có xâm nhập*</p> <p>Nhiễm nấm <i>Coccidioides immitis</i> lan tỏa hoặc ngoài phổi</p> <p>Nhiễm <i>Cryptococcus</i> ngoài phổi</p> <p>Nhiễm <i>Cryptosporidium</i> mạn tính ở ruột (kéo dài hơn 1 tháng)</p> <p>Bệnh do Cytomegalovirus (ngoài gan, lách, hoặc hạch)</p> <p>Viêm võng mạc do Cytomegalovirus (với mất thị lực)</p> <p>Bệnh não, liên quan đến HIV</p> <p>Herpes simplex: loét mạn tính (kéo dài hơn 1 tháng); hoặc viêm phế quản, viêm phổi, hoặc viêm thực quản</p> <p>Nhiễm trùng do <i>Histoplasma capsulatum</i>, lan tỏa hoặc ngoài phổi</p> <p>Isosporiasis mạn tính ở ruột (kéo dài hơn 1 tháng)</p> <p>Kaposi's sarcoma</p> <p>Lymphoma, Burkitt's (hoặc thuật ngữ tương đương)</p> <p>Lymphoma, nguyên bào miễn dịch (hoặc tương đương)</p> <p>Lymphoma tiên phát ở não</p> <p><i>Mycobacterium avium</i> complex hoặc <i>M. kansasii</i>, lan tỏa hoặc ngoài phổi</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i>, bất kỳ vị trí (phổi hoặc ngoài phổi)</p> <p><i>Mycobacterium</i>, loài khác hoặc không định danh</p>
--	--

	được loài, lan tỏa hoặc ngoài phổi Pneumocystis pneumonia Viêm phổi, tái diễn* Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển Nhiễm trùng huyết do Salmonella, tái diễn Toxoplasmosis não Hội chứng suy mòn do HIV
--	---

\* Những bệnh lý này phải có ít nhất 1 trong những tiêu chuẩn sau: a) Những bệnh lý được quy cho nhiễm HIV hoặc là biểu thị của thiếu hụt trong miễn dịch qua trung gian tế bào; hoặc b) Những bệnh lý được bác sĩ cho rằng quá trình diễn biến lâm sàng hoặc đòi hỏi xử trí phức tạp hơn do hậu quả của nhiễm HIV

\*\* Một khi bệnh lý loại C đã xảy ra, người đó sẽ vẫn ở trong loại C

<b>Bảng 2. Phân loại số lượng tế bào lympho T CD4*</b>
Loại 1: >500 tế bào T CD4/ $\mu$ l
Loại 2: 200-499 tế bào T CD4/ $\mu$ l
Loại 3: <200 tế bào T CD4/ $\mu$ l

\* Sự phân loại được dựa trên số lượng tế bào T CD4 thấp nhất, không phải kết quả gần đây nhất

## **Dịch tễ học**

Các ước tính mới đã thay đổi đáng kể con số ước tính số người nhiễm HIV toàn cầu (UNAIDS 2007). Con số ước tính hiện nay là khoảng 33.2 triệu người, giảm 16% so với con số công bố năm 2006 (Bảng 3).

Tỷ lệ lưu hành và mắc của HIV/AIDS thay đổi đáng kể từ châu lục này đến châu lục khác, từ nước này đến nước khác, từ vùng này đến vùng khác. Vài nước ở vùng hạ Sahara châu Phi báo cáo tỷ lệ nhiễm 30%, đặc biệt ở vùng ngoại ô. Ở những nước khác, lưu hành HIV vẫn còn thấp. Tuy vậy, tỷ lệ mắc thấp có thể gây sai lệch. Điều đó thường che đậy bệnh dịch nghiêm trọng khởi đầu chỉ tập trung ở những khu vực nhất định hoặc trong những nhóm quần thể dân cư riêng biệt và có nguy cơ lan tràn ra quần thể dân cư rộng hơn. Chương trình Liên hợp Quốc về HIV/AIDS (UNAIDS) cung cấp rất nhiều cái nhìn khái quát toàn diện nhất và tốt nhất. Với những bản đồ và tổng kết số liệu của từng vùng, báo cáo của UNAIDS cung cấp những đánh giá mới nhất về phạm vi bệnh dịch và khảo sát tỉ mỉ những xu hướng mới trong

sự phát triển bệnh dịch. Nó có thể được tìm thấy tại địa chỉ <http://www.unaids.org/>. Bảng 1 cung cấp tổng quan về sự tàn phá của bệnh dịch HIV.

**Bảng 3: Bệnh dịch AIDS\*\***

	Người lớn và trẻ em nhiễm HIV	Lưu hành HIV ở người lớn	Nhiễm mới/ngày	Chết hàng ngày do AIDS
Vùng hạ Sahara châu Phi	22.500.000	5.0	4.700	4.400
Nam và Đông Nam Á	4.000.000	0.3	900	740
Đông Âu và Trung Á	1.600.000	0.9	410	210
Mỹ la tinh	1.600.000	0.5	270	160
Đông Á	800.000	0.1	250	90
Bắc Phi và Trung đông	380.000	0.3	100	70
Bắc Mỹ	1.300.000	0.6	130	60
Caribe	230.000	1.0	50	30
Tây và Trung Âu	760.000	0.3	80	30
Úc , New Zealand và Vùng Thái Bình Dương	75.000	0.4	40	3
Tổng số	33.2000.000	0.8	6900	5800

\* Theo WHO: Cập nhật bệnh dịch AIDS 2007, <http://hiv.net/link.php?id=227>

## Kết luận

HIV không thể lây truyền một cách dễ dàng như virus cúm. Do vậy, so với những bệnh virus khác, phòng ngừa nhiễm HIV là dễ dàng hơn. Ở những nước giàu, những người không muốn bị nhiễm HIV có thể tự bảo vệ và tránh nhiễm HIV. Cùng những người đó có thể không tránh được virus cúm của vụ dịch toàn cầu tiếp theo.

Nhiễm HIV đã trở thành bệnh có thể điều trị - ít nhất là ở những nước có thể có được sự bao phủ tốt của các dịch phụ chăm sóc sức khỏe. Những chương sau mô tả bệnh nhân nên được giải quyết như thế nào ở những nước này.

Không có gì thay đổi từ những năm đầu của bệnh dịch HIV 25 năm trước đây. Nhiều người vẫn đang sống trong một thế giới nơi không có sự tiến bộ y tế nào được tạo ra. Đây là hoàn cảnh đáng xấu hổ, và hy vọng những thế hệ sau sẽ làm tốt hơn chúng ta đã làm.

## Tài liệu tham khảo

1. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet 1983, 1: 956-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=6132270>

## 2. Nhiễm HIV-1 cấp

*Marcus Altfeld và Bruce D. Walker*

*Người dịch: BS. Vũ Đình Phú*

### **Giới thiệu**

Nhiễm HIV-1 cấp biểu hiện ở 40 - 90 % các trường hợp như là một bệnh lý có triệu chứng thoáng qua, với sự nhân bản của HIV-1 ở mức độ cao và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với virus có xu hướng mở rộng. Với 14.000 trường hợp mới mỗi ngày trên thế giới, nhiễm HIV cấp là một chẩn đoán phân biệt quan trọng ở những trường hợp sốt không rõ nguồn gốc, có ban dát sẩn và hạch to.

Chẩn đoán nhiễm virus cấp thường bị bỏ sót ở phần lớn các trường hợp, vì bệnh lý do các virus khác (“cúm”) thường được thừa nhận là nguyên nhân của các triệu chứng, và không có kháng thể đặc hiệu HIV-1 phát hiện được tại giai đoạn nhiễm virus sớm này. Do đó, muốn chẩn đoán cần luôn phải nghĩ đến nó khi có nghi ngờ trên lâm sàng, dựa trên những triệu chứng lâm sàng và bệnh sử phơi nhiễm, kết hợp thêm những xét nghiệm đặc hiệu (phát hiện HIV-1 RNA hoặc kháng nguyên p24 và kháng thể HIV-1 âm tính) để chứng thực chẩn đoán. Chẩn đoán sớm chính xác nhiễm HIV-1 cấp là quan trọng, vì có thể ngăn chặn được nhiễm virus cho bạn tình và bệnh nhân có thể được lợi từ việc điều trị tại giai đoạn sớm này của nhiễm virus (xem dưới).

### **Những sự kiện virus học và miễn dịch học xảy ra trong thời gian nhiễm HIV-1 cấp**

Trong thời gian nhiễm HIV-1 cấp, virus nhân bản mạnh trong khi không có bất cứ đáp ứng miễn dịch thích hợp nào được phát hiện, và lượng virus đạt mức trên 100 triệu bản sao HIV-1 RNA/ml. Chính trong chu trình ban đầu này của sự nhân bản virus, những quá trình bệnh lý quan trọng xảy ra. Những quá trình này bao gồm sự phát tán của virus tới một phạm vi rộng nhiều mô và sự phá hủy của tế bào lympho T CD4, đặc biệt trong những mô lympho của ruột. Mức rất cao của virus trong máu thông thường diễn ra trong thời gian ngắn, chứng tỏ vật chủ có thể sinh ra đáp ứng miễn dịch kiểm soát sự tái tạo virus. Sang những tuần sau đó, virus máu giảm xuống vài bậc (log) trước khi đạt được giá trị nền (viral setpoint). Giá trị này, sau khi nhiễm virus cấp thoái lui, là một chỉ số dự báo tốc độ tiến triển dài kỳ của bệnh (Mellors 1995).

Vài yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự tái tạo của virus trong thời gian nhiễm cấp và thiết lập giá trị nền của virus. Các yếu tố này bao gồm sự sung sức của virus nhiễm (viral fitness), những yếu tố di truyền của vật chủ và đáp ứng miễn dịch của vật chủ. Trong khi những kháng thể kháng HIV-1 có khả năng trung hòa là hiếm khi có thể phát hiện được trong thời gian nhiễm trùng HIV-1 tiên phát, một số nghiên cứu đã chứng minh vai trò cốt yếu của đáp ứng miễn dịch tế bào đặc hiệu HIV-1 đối với việc kiểm soát từ ban đầu sự tái tạo virus trong giai đoạn này. Sự mở rộng ở at của một số ít các dòng tế bào T CD8 đã được mô tả trong thời gian nhiễm HIV-1 cấp (Pantaleo 1994), và sự xuất hiện của những tế bào T CD8 đặc hiệu HIV-1 có liên quan tạm thời tới hiện tượng giảm ban đầu của virus trong máu (Koup 1994, Borrow 1994). Những tế bào T CD8 này có khả năng loại bỏ những tế bào nhiễm HIV-1 trực tiếp bởi ly giải tế bào theo lớp MHC I hoặc gián tiếp qua việc tạo ra các cytokin, chemokin hoặc các yếu tố hòa tan khác, vì vậy giảm bớt sự sinh ra các dòng virus mới (Yang 1997). Chứng cứ nữa về khả năng kháng virus của CTLs đặc hiệu HIV-1 trong thời gian nhiễm HIV-1 tiên phát đã được đưa ra khi có sự lựa chọn nhanh chóng loài virus mang đột biến quyết định kháng nguyên CTL đã được phát hiện trong một vài tuần sau nhiễm trùng HIV-1 (ở người) và SIV (ở rhesus macaques) (Allen 2000, Price 1997).

Trong thời gian nhiễm HIV-1 cấp, số tế bào T CD4 sụt giảm, đôi khi tới mức cho phép sự phát triển những nhiễm trùng cơ hội tại thời gian đó (Gupta 1993, Vento 1993). Mặc dù số lượng tế bào T CD4 tăng trở lại với sự thoái lui của nhiễm virus tiên phát, nó hiếm khi trở lại tới mức bình thường ban đầu nếu không có điều trị kháng virus. Cộng thêm vào sự sụt giảm số lượng tế bào T CD4, sự suy yếu về chất lượng của tế bào T CD4 có lẽ là những bất thường đặc trưng nhất được phát hiện trong nhiễm HIV-1. Sự suy yếu chức năng tế bào T CD4 đặc hiệu HIV-1 xảy ra rất sớm trong nhiễm virus cấp (Rosenberg 1997, Lichterfeld 2004), có khả năng do virus ưu tiên nhiễm vào các tế bào T CD4 đặc hiệu cho virus (Douek 2002). Tiếp theo là sự suy giảm chức năng của tế bào T CD4 đáp ứng với những kháng nguyên nhắc lại, cũng như giảm đáp ứng với những kháng nguyên mới (Lange 2003). Sự suy giảm chức năng tế bào T hỗ trợ CD4 đặc hiệu HIV-1 trong nhiễm virus cấp sau đó có thể dẫn đến sự suy giảm chức năng của tế bào T CD8 đặc hiệu HIV-1 (Lichterfeld 2004).

Ngoài đáp ứng miễn dịch của vật chủ, những yếu tố di truyền vật chủ cũng đóng một vai trò quan trọng trong cả sự nhạy cảm và đề kháng với nhiễm HIV-1 và tốc độ tiến triển của bệnh sau nhiễm virus. Quan trọng nhất trong những yếu tố này là hiện tượng mất đồng thụ thể chủ yếu cho sự xâm nhập của HIV-1 vào trong tế bào T CD4, một thụ thể chemokine được gọi là

CCR5 (Samson 1996). Mất đoạn 32 cặp base đồng hợp tử (CCR5delta32) không làm biểu lộ thụ thể tại bề mặt tế bào và chỉ có thể bị nhiễm những chủng HIV sử dụng những thụ thể khác, như là CXCR4 (Samson 1996, Biti 1997). Trạng thái dị hợp tử của mất đoạn này làm giảm đáng kể giá trị nền của virus và làm chậm tiến triển tới AIDS. Cộng với những đột biến trong gen thụ thể chemokine, một số gen HLA lớp I đã được mô tả là có liên quan đến cả hai (giá trị nền của vi rus thấp hơn và tiến triển bệnh chậm hơn) bao gồm HLA-B27 và –B57 (O.Brien 2001, Kaslow 1996). Những nghiên cứu gần đây chứng minh rằng những cá thể mang HLA-B57 ít biểu hiện nhiễm HIV-1 cấp có triệu chứng, tạo được đáp ứng tế bào T mạnh và kiểm soát virus tốt hơn sau nhiễm virus cấp tính (Altfeld 2003, Altfeld 2006). Những dữ liệu này chứng minh rằng những yếu tố di truyền vật chủ có thể ảnh hưởng đến những hình thái lâm sàng của nhiễm trùng HIV-1 cấp và có tác động quan trọng đến giá trị nền của virus sau đó và tốc độ tiến triển bệnh.

### ***Dấu hiệu và triệu chứng***

Sau giai đoạn ủ bệnh vài ngày đến vài tuần sau khi phơi nhiễm với HIV, hầu hết các cá thể bị nhiễm biểu hiện với chứng bệnh cấp tính giống cúm. Nhiễm HIV-1 cấp là một hội chứng rất không đồng nhất và các cá nhân biểu hiện triệu chứng nặng hơn trong giai đoạn nhiễm virus cấp và khoảng thời gian của hội chứng nhiễm virus cấp dài hơn có xu hướng tiến triển nhanh hơn tới AIDS (Vanhemms 1998, Pedersen 1989, Keet 1993). Những triệu chứng lâm sàng của nhiễm HIV-1 cấp được mô tả đầu tiên vào năm 1985 như là một chứng bệnh giống với chứng bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (Cooper 1985). Những triệu chứng phổ biến nhất (xem bảng 1) là sốt, ban dát sẩn, loét miệng, bệnh lý hạch lympho (hạch to), đau khớp, viêm họng, mệt mỏi, sút cân, viêm màng não vô trùng và đau cơ (Kahn 1998). Trong một nghiên cứu (Hecht 2002), sốt (80%) và mệt mỏi (68%) có độ nhạy cao nhất cho chẩn đoán lâm sàng nhiễm HIV-1 cấp, ngược lại sút cân (86%) và loét miệng (85%) có độ đặc hiệu cao nhất. Trong nghiên cứu này, những triệu chứng sốt và ban (đặc biệt khi kết hợp), tiếp theo bởi loét miệng và viêm họng có giá trị dự đoán dương tính cao nhất cho chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp. Trong một nghiên cứu khác (Daar 2001), sốt, ban, đau cơ, đau khớp và vã mồ hôi ban đêm là những yếu tố dự đoán tốt nhất cho nhiễm HIV-1 cấp.

**Bảng 1: Những triệu chứng chủ yếu của nhiễm HIV-1 cấp**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Tần số</b>	<b>Tỷ suất chênh (95% CI)</b>
Sốt	80%	5,2 (2,3-11,7)
Ban	51%	4,8 (2,4-9,8)
Loét miệng	37%	3,1 (1,5-6,6)

Đau khớp	54%	2,6 (1.3-5.1)
Viêm họng	44%	2.6 (1.3-5.1)
Mất ngon miệng	54%	2.5 (1.2-4.8)
Sụt cân > 2,5 kg	32%	2.8 (1.3-6.0)
Mệt mỏi	68%	2.2 (1.1-4.5)
Đau cơ	49%	2.1 (1.1-4.2)
Sốt và ban	46%	8.3 (3.6-19.3)

*Trích từ Hecht FM và cộng sự. Sử dụng các xét nghiệm và triệu chứng lâm sàng để chẩn đoán nhiễm HIV tiên phát. AIDS 2002, 16: 1119-1129*

Pha có triệu chứng của nhiễm HIV-1 cấp kéo dài 7-10 ngày, và hiếm khi dài hơn 14 ngày. Bản chất không đặc hiệu của những triệu chứng đặt ra thách thức lớn cho thầy thuốc và nhấn mạnh sự quan trọng của việc hỏi chi tiết bệnh sử phơi nhiễm.

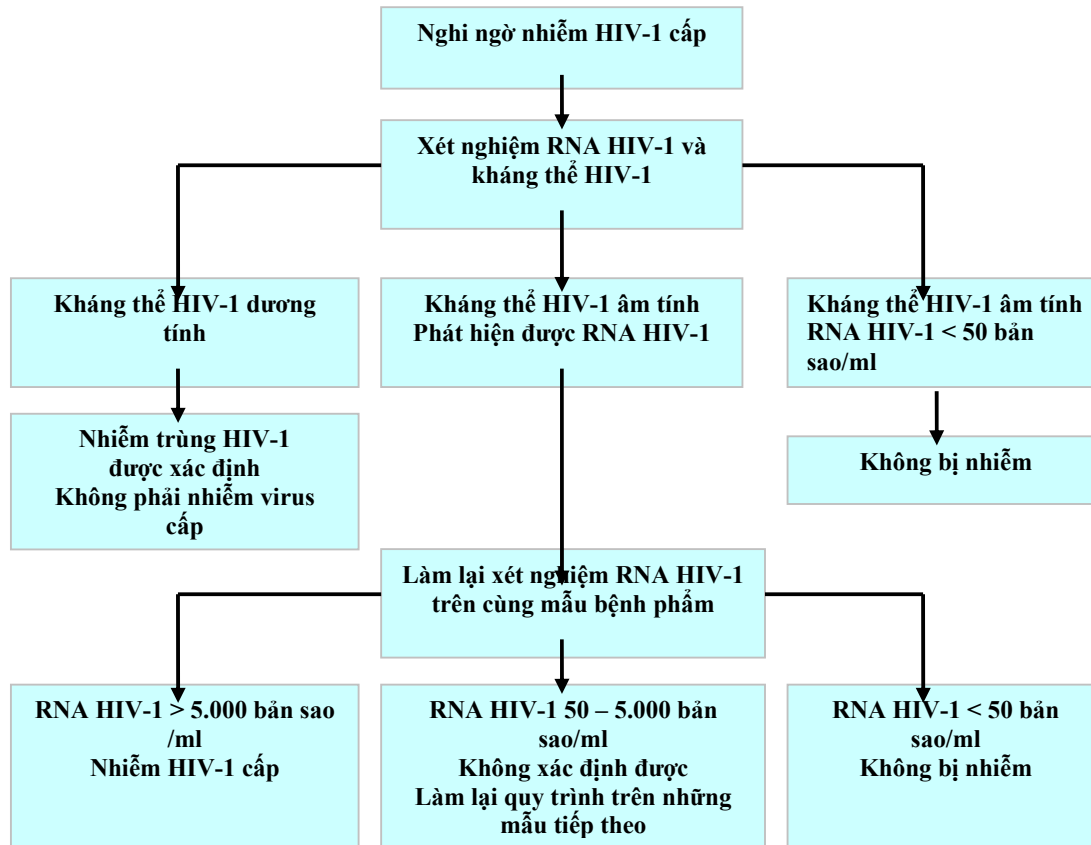
### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp được dựa trên cơ sở tìm ra bằng chứng về sự nhân bản của HIV-1 mà không có các kháng thể HIV-1, vì những kháng thể này vẫn không có mặt tại giai đoạn sớm này. Có nhiều xét nghiệm khác nhau để chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp. Những xét nghiệm nhạy nhất được dựa trên việc phát hiện RNA HIV-1 huyết tương.

Trong một nghiên cứu (Hecht 2002), tất cả những xét nghiệm đối với RNA HIV-1 đã được kiểm tra (DNA chuỗi nhánh, PCR và GenProbe) có độ nhạy 100%, nhưng đôi khi (trong 2-5% các trường hợp) đưa đến những kết quả dương tính giả. Kết quả dương tính giả từ những xét nghiệm này thường là dưới 2.000 bản sao RNA HIV-1/ml huyết tương, và do vậy thấp hơn nhiều so với mức cao của tải lượng virus thông thường được thấy trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp (trong những nghiên cứu của chúng tôi trung bình  $13 \times 10^6$  bản sao RNA HIV-1/ml với phạm vi  $0,25 - 95,5 \times 10^6$  bản sao RNA HIV-1/ml). Việc làm lại xét nghiệm RNA HIV-1 từ cùng mẫu với cùng xét nghiệm đưa đến kết quả âm tính trong tất cả các trường hợp dương tính giả. Ngược lại, việc tìm ra kháng nguyên p24 có độ nhạy chỉ 79% với độ đặc hiệu 99,5-99,96%. Việc chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp sau đó phải được chứng thực với xét nghiệm kháng thể HIV-1 dương tính (chuyển đảo huyết thanh) trong những tuần sau đó.

Trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp, thường xuyên có hiện tượng giảm rõ rệt số lượng tế bào T CD4, sau đó tuy có tăng trở lại, nhưng thường không đạt tới mức bình thường ban đầu. Ngược lại, số lượng tế bào T CD8 tăng lên lúc ban đầu, có thể đưa đến kết quả là tỷ lệ CD4/CD8 < 1. Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất. Viêm gan, cúm, bệnh do toxoplasma, giang mai và tác dụng phụ của thuốc có thể cũng được cân nhắc.





**Hình 1:** Sơ đồ chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp

Nói tóm lại, bước quan trọng nhất trong chẩn đoán nhiễm HIV-1 cấp là nghĩ tới nó trong chẩn đoán phân biệt. Nếu nghi ngờ nhiễm HIV-1 cấp trên lâm sàng, tiếp theo chỉ cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV-1 và có thể làm xét nghiệm tải lượng virus HIV-1 nhiều lần, như trong sơ đồ ở Hình 1 (theo Hecht 2002).

### **Điều trị**

Mục tiêu tiềm tàng của điều trị kháng virus trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp là làm ngắn lại thời gian biểu hiện triệu chứng, làm giảm số tế bào bị nhiễm, bảo toàn đáp ứng miễn dịch đặc hiệu HIV-1 và có thể làm giảm giá trị nền của virus (viral setpoint) trong thời gian lâu dài. Vài nghiên cứu trong những năm gần đây đã chỉ ra rằng điều trị nhiễm HIV-1 cấp cho phép ức chế virus lâu dài, dẫn tới duy trì và thậm chí làm tăng sự đáp ứng tế bào T giúp đỡ đặc hiệu HIV-1 và cho phép bảo tồn quần thể virus rất thuần nhất, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện đó vẫn còn chưa rõ.

Những nghiên cứu thí điểm đầu tiên ở những bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp và sau đó được chủ định gián đoạn điều trị chỉ ra rằng phần lớn những bệnh nhân này ít nhất cũng kiểm soát tạm thời được hiện tượng virus nhân bản (Rosenberg 2000, Vogel 2006). Tuy nhiên ở phần lớn các bệnh nhân trong những nghiên cứu này và một số nghiên cứu khác nữa, virus đều bùng phát nếu theo dõi dài hơn và điều này khiến phải khởi động điều trị lại (Markowitz 1999, Kaufmann 2004). Trong một nghiên cứu dọc mới được công bố gần đây tiến hành trên những người nhiễm HIV cấp tính được điều trị HAART trong 24 tuần từ khi nhiễm (n=12) hoặc không điều trị (n=8), người ta thấy tải lượng virus ở tuần 48 (tức là sau 24 tuần theo dõi từ khi ngừng điều trị ở nhóm được điều trị) không hề khác nhau giữa 2 nhóm, mặc dù cũng có những tiến bộ về miễn dịch ở nhóm điều trị HAART sớm trong đợt nhiễm cấp (Streeck 2006).

Ngược lại, một nghiên cứu hồi cứu lớn trên 337 bệnh nhân không điều trị HAART trong đợt nhiễm cấp và 58 bệnh nhân có điều trị HAART (13 trong đợt nhiễm cấp và 45 trong vòng 6 tháng từ khi nhiễm) đã thấy những lợi ích về CD4 và VL ở nhóm điều trị tại thời điểm 24 tuần sau khi ngừng điều trị và thậm chí tới 72 tuần (Hetch 2006).

Hai nghiên cứu này cho những kết luận khác nhau về lợi ích của điều trị HAART trong giai đoạn nhiễm HIV-1 cấp, tuy nhiên 2 nghiên cứu đều có những hạn chế lớn, chủ yếu là cả hai đều không chia ngẫu nhiên, cỡ mẫu nhỏ ở nghiên cứu tiến và sự biến động của thời gian điều trị và phác đồ điều trị ở nghiên cứu hồi cứu (Kinloch-de Loes 2006). Các nghiên cứu đó nhấn mạnh tầm quan trọng của một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng để xác định lợi ích của việc điều trị HAART sớm cho người nhiễm HIV-1 cấp. Câu hỏi này rất quan trọng, đặc biệt khi kết quả của nghiên cứu SMART cho thấy rằng khi đã bắt đầu điều trị HAART, không thể ngừng thuốc mà không gây ra các nguy cơ cho bệnh nhân (SMART Study Group 2006).

Do tất cả những câu hỏi không được trả lời này, những bệnh nhân nhiễm HIV-1 cấp nên được điều trị trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (Yeni 2002). Nếu điều này là không thể, nên cung cấp phác đồ chuẩn bậc 1 và thảo luận kỹ với bệnh nhân. Quan trọng trong khi tư vấn là trình bày ngắn gọn một cách rõ ràng cho bệnh nhân rằng hiện còn thiếu dữ liệu về lợi ích lâm sàng của sự bắt đầu điều trị kháng virus sớm và cần chú ý giải thích những nguy cơ của điều trị kháng virus và sự gián đoạn điều trị, bao gồm nhiễm độc thuốc, sự xuất hiện kháng thuốc, hội chứng virus cấp trong giai đoạn vi rus nhân bản trở lại và lây truyền HIV-1 và siêu nhiễm virus trong thời gian gián đoạn điều trị.

### 3. Xét nghiệm HIV

*Wolfgang Preiser và Stephen Korsman*

*Người dịch: BS. Vũ Đình Phú*

Biết một người đã nhiễm HIV có tầm quan trọng rất lớn về điều trị. Bởi vậy, sự thay đổi trong thái độ đối với xét nghiệm HIV đã diễn ra trong toàn bộ thập kỷ qua: nếu như xét nghiệm HIV trước đây được xem như là một sự đe dọa tới quyền công dân của những người được xét nghiệm, thì hiện nay trong thời kỳ của HAART, nhân viên y tế bắt buộc – nếu cần thiết, thật dứt khoát – phải tư vấn xét nghiệm HIV. Chỉ những người biết tình trạng nhiễm của mình mới có thể kéo dài được cuộc sống nhờ HAART. Đôi khi, xét nghiệm HIV cũng có thể là quyền lợi của người thứ ba, ví dụ xét nghiệm bệnh nhân chỉ điểm sau thương tổn do kim đâm hoặc sàng lọc ở phụ nữ có thai.

Bên cạnh giá trị chẩn đoán riêng biệt, các xét nghiệm HIV còn được sử dụng với số lượng lớn trong sàng lọc ở những người cho máu, những sản phẩm máu, và những tạng ghép để bảo đảm sự an toàn, cũng như cho điều tra dịch tễ học (thường giấu tên) (UNAIDS, 1997a và 2001).

#### ***Làm thế nào để xét nghiệm***

Chẩn đoán nhiễm HIV thông thường được làm một cách gián tiếp, ví dụ qua chứng minh sự có mặt của những kháng thể đặc hiệu với virus (Gürtler 1996). Các kháng thể biểu lộ đáp ứng miễn dịch dịch thể chống lại virus và có trong hầu như 100% các trường hợp nhiễm HIV. Sự hiện diện của chúng chứng tỏ nhiễm HIV mạn tính. Những trường hợp không phát hiện ra các kháng thể kháng HIV mặc dù chắc chắn có nhiễm HIV là cực kỳ hiếm và không có vai trò hoặc chỉ có vai trò rất nhỏ trong thực hành lâm sàng (Connick 2005, Kassutto 2005).

Chẩn đoán trực tiếp nhiễm HIV là hoàn toàn có thể bằng cách chứng minh sự có mặt của bản thân virus (dùng nuôi cấy tế bào – điều này chỉ có thể làm ở những phòng xét nghiệm có mức độ an toàn sinh học ít nhất cấp 3), của kháng nguyên virus (kháng nguyên p24 ELISA) hoặc của acid nucleic virus (tức là bộ gen virus; NAT – xét nghiệm acid nucleic). Để quyết định tình trạng nhiễm virus của bệnh nhân, phát hiện virus trực tiếp chỉ hữu ích trong những hoàn cảnh nhất định, như là nghi ngờ nhiễm trùng tiên phát hoặc trong trường hợp lây truyền dọc (chi tiết xem bên dưới).

Bên cạnh xét nghiệm định tính (với câu trả lời “có” hoặc “không”), những xét nghiệm định lượng bộ gen virus có tầm quan trọng lớn: tải lượng virus, tức là nồng độ của RNA virus

trong huyết tương, đã trở thành công cụ không thể thiếu để hướng dẫn điều trị kháng virus (Berger 2001). Tuy vậy, thuật ngữ “xét nghiệm HIV” (đôi khi vẫn còn được gọi là “xét nghiệm AIDS” mặc dù không chính xác) hầu như luôn luôn ám chỉ xét nghiệm tìm kháng thể đặc hiệu HIV như là dấu hiệu của nhiễm virus.

### **Chẩn đoán kháng thể HIV**

Xét nghiệm tìm những kháng thể HIV lúc nào cũng vậy, cần phải có ít nhất 2 xét nghiệm khác nhau:

1. Một xét nghiệm sàng lọc và
2. Ít nhất một xét nghiệm chứng thực.

Để tránh các trường hợp vô tình làm lẫn lộn bệnh phẩm, nên xét nghiệm thêm một mẫu thứ hai từ cùng một bệnh nhân. Chỉ sau khi có kết quả khẳng định mới được thông báo cho bệnh nhân.

Hầu hết những xét nghiệm sàng lọc được dựa trên nguyên lý ELISA (xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn men) hoặc xét nghiệm khác có cấu trúc tương tự (UNAIDS, 1997b). Xét nghiệm sàng lọc phải cực kỳ nhạy để giảm đến mức tối thiểu khả năng cho kết quả âm tính giả. Điều này có nghĩa rằng chúng phải có khả năng phát hiện ra những kháng thể có ái lực thấp và nồng độ thấp ví dụ kháng thể được tìm thấy sớm trong giai đoạn nhiễm trùng tiên phát.

Nếu kết quả của những xét nghiệm sàng lọc là dương tính, điều này phải được khẳng định bằng ít nhất một xét nghiệm chứng thực. Không được chẩn đoán nhiễm HIV nếu chỉ dựa vào một xét nghiệm sàng lọc dương tính.

### **Xét nghiệm sàng lọc ELISA**

Nhiều phương pháp xét nghiệm tự động hoặc làm thủ công đã được áp dụng. Thường các xét nghiệm đều được tự động hóa và vì vậy có thể xét nghiệm số lớn mẫu bệnh phẩm một cách an toàn và kinh tế. Đồng thời nhiều xét nghiệm nhanh cũng được dùng để sàng lọc (và khẳng định) trong nhiều tình huống sẽ được diễn giải dưới đây.

Mọi xét nghiệm kháng thể đều dựa trên nguyên tắc phản ứng kháng nguyên kháng thể đặc hiệu. Các xét nghiệm thế hệ 1 sử dụng kháng nguyên “toàn thể virus” HIV có được từ nuôi cấy tế bào; những xét nghiệm thế hệ 2 và sau nữa sử dụng một hỗn hợp những protein virus

tái tổ hợp hoặc những peptide tổng hợp đại diện cho những quyết định kháng nguyên chi phối đáp ứng miễn dịch.

Để tránh phản ứng âm tính giả với những chủng virus "lạ", những kháng nguyên được dùng phải gắn được với tất cả những kháng thể trực tiếp chống lại những chủng virus (HIV-1, HIV-2), nhóm virus (HIV-1-N, HIV-1-O, HIV-1-M) và các dưới nhóm của M (HIV-1 C, B, etc.) (UNAIDS/WHO, 1992 và 1997). Tuy vậy, do ít nhiều có phản ứng chéo, để phân biệt chắc chắn về huyết thanh giữa các nhóm (và dưới nhóm) chỉ có thể dùng những xét nghiệm đặc biệt.

Trong hầu hết các xét nghiệm ELISA, kháng nguyên virus được gắn với cái gọi là pha rắn (ví dụ trên đáy của những giếng trong đĩa vi chuẩn). Bằng việc thêm huyết thanh bệnh nhân có chứa những kháng thể trực tiếp đặc hiệu kháng lại những kháng nguyên này, kết hợp kháng nguyên-kháng thể sẽ xảy ra. Bước rửa loại bỏ tất cả các thành phần không kết hợp của huyết thanh, bao gồm tất cả các kháng thể không được nhận ra bởi kháng nguyên virus.

Kháng thể đã gắn với kháng nguyên virus được phát hiện qua việc thêm một "chất liên hợp" (cơ chất) gắn men. Cơ chất này có thể là một kháng thể thứ hai (ví dụ lấy từ dê) trực tiếp kháng lại những phân tử kháng thể người (xét nghiệm "kháng globulin") hoặc kháng lại những kháng nguyên virus (thường giống kháng nguyên được tráng trên pha rắn: xét nghiệm "immunometric" hoặc xét nghiệm bán xăng-đuych; những xét nghiệm thế hệ 3), được liên hợp với một men. Ưu điểm của những xét nghiệm "immunometric" là chúng phát hiện tất cả các loại kháng thể (IgG, IgM...). Thêm nữa, bước rửa đảm bảo tất cả các cơ chất không tham gia gắn được loại bỏ.

Cuối cùng chất nền (substrate) được thêm vào. Nếu trong bước trước cơ chất đã được gắn, chất nền này sẽ được biến đổi bởi hoạt động của men chứa trong cơ chất, gây ra thay đổi màu sắc; cường độ ("mật độ quang học", O.D.) của phản ứng màu này tương quan với mức độ hoạt động của kháng thể trong mẫu xét nghiệm. Những mẫu đối chứng dương tính hoặc âm tính bắt buộc phải có trong mỗi chu kỳ thử nghiệm và những giá trị O.D của chúng thường được dùng để chuẩn giá trị O.D nhằm phân biệt giữa kết quả dương tính và âm tính.

Một phương pháp thường được dùng khác là MEIA (xét nghiệm miễn dịch men vi hạt - microparticle enzyme immunoassay). Nó dựa trên cùng nguyên lý như ELISA; tuy nhiên, "pha rắn" ở dạng những vi hạt trong dịch treo. Phát hiện bằng cách bẫy các hạt trên một màng và tìm ra hoạt động men, như với ELISA.

Một trường hợp đặc biệt là xét nghiệm “cạnh tranh”: ở đây, những kháng thể HIV được gắn men được thêm vào pha rắn cùng với mẫu của bệnh nhân. Những kháng thể này sau đó cạnh tranh vị trí kết hợp kháng nguyên với những kháng thể của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không có kháng thể HIV, toàn bộ vị trí gắn sẽ dành cho những phân tử kháng thể gắn men, gây ra phản ứng màu rất mạnh sau khi cho thêm chất nền. Và ngược lại: càng nhiều kháng thể đặc hiệu có trong mẫu bệnh phẩm bệnh nhân, thì phản ứng màu càng yếu. Cường độ của phản ứng màu vì thế tỷ lệ nghịch với hoạt động kháng thể trong mẫu bệnh phẩm. Những xét nghiệm cạnh tranh như thế thông thường rất đặc hiệu.

Những dạng xét nghiệm khác nhau có những ưu và nhược điểm khác nhau; vì vậy biết một xét nghiệm cụ thể được dựa trên nguyên lý nào là quan trọng.

Những xét nghiệm kháng thể được gọi là thế hệ 4 kết hợp phát hiện những kháng thể HIV với phát hiện kháng nguyên p24 virus, để phát hiện kháng nguyên trong mẫu máu trước khi hình thành kháng thể, do đó làm giảm “cửa sổ chẩn đoán” (xem dưới) (Brust 2000). Tuy xét nghiệm kiểu này có ích trong nhiều trường hợp, chúng vẫn có những vấn đề khi khẳng định nhiễm virus.

Sự chính xác của xét nghiệm là kết hợp của 2 yếu tố: độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm. Độ nhạy có nghĩa là khả năng xét nghiệm để nhận ra đúng một mẫu dương tính là dương tính, trong khi độ đặc hiệu đo khả năng nhận ra đúng mẫu âm tính là âm tính.

ELISA và các xét nghiệm sàng lọc là cực kỳ nhạy (gần như 100%), có nghĩa là hoạt tính kháng thể HIV thậm chí rất thấp - ví dụ sớm trong giai đoạn nhiễm trùng tiên phát – cũng được phát hiện. Độ nhạy cao làm giảm khả năng kết quả xét nghiệm âm tính giả và theo đó kết luận sai lầm: “Bệnh nhân không nhiễm HIV”, trong khi anh ta thực sự là có nhiễm. Với điều kiện là dùng xét nghiệm sàng lọc thích hợp, do độ nhạy của xét nghiệm cao, kết quả âm tính 6 tháng hoặc hơn sau hành vi nguy cơ nhiễm virus có nghĩa là khả năng nhiễm virus là gần như không có (Preiser 2000).

Những xét nghiệm HIV được lưu hành trên thị trường châu Âu sau ngày 7 tháng 12 năm 2003 là chủ đề cho việc xây dựng luật mới của liên minh châu Âu về thiết bị chẩn đoán in vitro và phải mang nhãn hiệu CE. Nằm trong số những điều kiện phải được thỏa mãn là với 600 mẫu dương tính, bao gồm 200 mẫu dương tính với HIV-2, có được tại những giai đoạn khác nhau của nhiễm HIV, tất cả phải được khẳng định đúng là dương tính.

Đối với những xét nghiệm sàng lọc, độ nhạy có tầm quan trọng hàng đầu; việc không phát hiện ra những mẫu dương tính có thể gây những kết quả nghiêm trọng. Tuy vậy, độ nhạy cao

làm cho độ đặc hiệu có phần thấp hơn. Điều này có nghĩa kết quả xét nghiệm đôi khi có thể là “dương tính giả”. Khi đó kết quả xét nghiệm cho thấy có kháng thể kháng HIV mặc dù trên thực tế chỉ là một chất nào đó trong mẫu được xác định nhầm là kháng thể HIV. Những kết quả dương tính giả như vậy có thể do sự kích thích miễn dịch trong một vài tình huống như nhiễm virus cấp tính, mang thai, tiêm phòng, những bệnh tự miễn. Những xét nghiệm sàng lọc HIV sẵn có hiện nay có độ đặc hiệu ít nhất là 99,5%; nghĩa là trong 4.000 mẫu HIV âm tính được xét nghiệm, tối đa là 20 có thể cho kết quả xét nghiệm phản ứng giả.

Do phản ứng không đặc hiệu có thể xảy ra ở bất kỳ xét nghiệm nào, trong kết quả xét nghiệm sàng lọc, sử dụng thuật ngữ “có phản ứng” là thích hợp hơn thuật ngữ “dương tính” để ngăn ngừa hiểu lầm. Toàn bộ những kết quả xét nghiệm sàng lọc có phản ứng phải được xác nhận bằng xét nghiệm chứng thực để loại trừ nguy cơ thông báo phản ứng không đặc hiệu là “dương tính”. Chỉ khi có xét nghiệm chứng thực mới được phép công bố “xét nghiệm HIV dương tính”!

Các sai sót trong xét nghiệm tuy rất hiếm nhưng không thể bị loại trừ hoàn toàn (ví dụ lẫn lộn mẫu, nhiễm bẩn với bệnh phẩm dương tính khi dùng pipette...)

Quan trọng: xét nghiệm sàng lọc có phản ứng không có nghĩa là đã nhiễm HIV! Chỉ xét nghiệm chứng thực dương tính mới cho phép chẩn đoán khẳng định nhiễm HIV, và thường chỉ khi đó mới nên thông báo kết quả cho bệnh nhân! Gửi thêm mẫu thứ 2 là quan trọng, đặc biệt khi có kết quả không như mong đợi, do mẫu thứ nhất có thể đã bị ghi nhãn sai, hoặc bị tráo trước khi xét nghiệm. Khi đã có một kết quả dương tính, có thể xét nghiệm đếm tải lượng virus thay vì một xét nghiệm huyết thanh thứ hai.

### **Xét nghiệm chứng thực**

Để chứng thực, các quốc gia như Hoa Kỳ và Đức yêu cầu sử dụng một xét nghiệm Western blot hoặc một xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFT hay IFA). Một số quốc gia khác như Anh quốc lại yêu cầu nhiều xét nghiệm thực hiện theo thứ tự nhất định dưới dạng một quy trình. Cách này không hề kém hơn so với Western blot, thực tế là nó còn rẻ hơn và khách quan hơn (Tamashiro 1993).

Western blot là một phương pháp trong đó HIV được nhân bản trong môi trường nuôi cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế và làm biến tính (tức là tách riêng từng thành phần của nó). Tiếp theo, những protein virus được phân lập theo trọng lượng phân tử của chúng bằng điện ly hấp phụ và thấm trên màng nitrocellulose. Màng được cắt thành các dải. Để tiến hành xét nghiệm, màng được ủ với huyết thanh bệnh nhân. Nếu huyết thanh chứa kháng thể kháng những

protein virus khác nhau, những kháng thể này sẽ gắn vào những vùng trên dải mà trước đó những kháng nguyên tương ứng đã được thấm vào. Nếu phản ứng kháng nguyên kháng thể xảy ra, nó được phát hiện bằng một kháng thể thứ hai gắn men và cơ chất phù hợp, gây ra “các băng” xuất hiện trên dải xét nghiệm.

Những protein HIV và những dải tương ứng trên Western blot được đặt tên “p” ( cho protein) hoặc “gp” (cho glycoprotein), theo sau là khối lượng phân tử tương đối bằng kiloDalton. Chúng có thể được chia (ví dụ với Western blot HIV-1) thành 3 nhóm : những glycoprotein env hoặc vỏ (gp41, gp120, gp160), những protein gag hoặc nhân (p18, p24/25, p55) và những protein pol hoặc polymerase-endonuclease (p34, p40, p52, p68).

Western blot là xét nghiệm chứng thực chỉ được tiến hành nếu mẫu có phản ứng khi xét nghiệm sàng lọc. Western blot cho cả HIV-1 và HIV-2 đều có sẵn trên thị trường. Kết quả của western blot có thể là dương tính hoặc âm tính hoặc (trong trường hợp không đủ toàn bộ các băng) không xác định, có thể là phản ứng ở ranh giới hoặc không đặc hiệu.

Các tiêu chuẩn khác nhau đã được sử dụng để phiên giải kết quả Western blot HIV: Hội chữ thập đỏ Mỹ yêu cầu ít nhất là 3 băng, một từ mỗi nhóm (tức là một băng gag, một băng pol và một băng env). Cục Quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) đòi hỏi các băng p24, p34 và thêm gp41 hoặc gp120/160 (CDC, 1989). Theo những khuyến cáo của WHO, bất kể như thế nào, Western blot có thể được đánh giá dương tính chỉ nếu 2 băng env được tìm thấy. Ở Đức, tiêu chuẩn DIN 58969 phần 41 đưa ra yêu cầu chính thức (Deutsches Institut für Normung, 2000): mẫu huyết thanh là HIV dương tính nếu nó phản ứng với ít nhất một glycoprotein và một trong những protein virus khác.

Những nhược điểm của Western blot là giá thành tương đối cao, quy trình xét nghiệm tương đối khắt khe, tính chủ quan tất yếu khi đọc và đánh giá kết quả. Vì những lý do này nhiều quốc gia thích những xét nghiệm chứng thực sử dụng những quy trình xét nghiệm phù hợp, bao gồm kết hợp của các ELISA khác nhau hoặc các xét nghiệm nhanh với độ nhạy và độ đặc hiệu đã xác định và đánh giá trong môi trường thích đáng. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng chiến lược sau cho các nước nghèo (WHO 1992):

- Chẩn đoán nhiễm HIV ở người khỏe mạnh tại các nước có tỷ lệ nhiễm < 10%: 3 xét nghiệm
- Chẩn đoán nhiễm HIV ở người khỏe mạnh tại các nước có tỷ lệ nhiễm > 10% hoặc chẩn đoán ở người có triệu chứng (bất kể tỷ lệ nhiễm bao nhiêu): 2 xét nghiệm



- Sàng lọc người cho máu: 1 xét nghiệm (trừ khi người cho máu sẽ được thông báo kết quả)

Cũng nên chú ý là trong những xét nghiệm thế hệ 4, cả kháng nguyên và kháng thể đều được phát hiện, vì thế nếu chúng được dùng để sàng lọc thì những xét nghiệm chứng thực có thể là không phản ứng trong giai đoạn trước khi tạo ra kháng thể. Trong giai đoạn này, một xét nghiệm sàng lọc có phản ứng có thể được khẳng định là dương tính thật sự bằng một xét nghiệm acid nucleic. Trên thực tế một mẫu máu bổ sung thực hiện sau vài ngày sẽ giúp giải quyết vấn đề.

Ngoài việc bắt buộc phải có xét nghiệm chứng thực, ví dụ bằng Western blot, chẩn đoán huyết thanh học nhiễm HIV luôn luôn cần xét nghiệm thêm một mẫu máu riêng biệt thứ 2 lấy từ cùng bệnh nhân. Chỉ sau đó bệnh nhân mới nên nhận thông báo về kết quả.

### **Các xét nghiệm nhanh**

Ngày nay, một số những xét nghiệm HIV nhanh là có sẵn; những xét nghiệm này cũng được nhắc đến như là xét nghiệm “tại điểm cung cấp dịch vụ”, những xét nghiệm “tại giường” hoặc “thiết bị xét nghiệm nhanh/đơn giản”. Những xét nghiệm này dựa trên một trong 4 nguyên tắc chẩn đoán miễn dịch: ngưng kết hạt, chấm miễn dịch “immunodot” (que nhúng), tinh lọc miễn dịch hấp phụ hoặc sắc ký miễn dịch (Giles 1999, Branson 2003). Trong hầu hết các trường hợp kết quả xét nghiệm sẽ có trong 15 đến 30 phút; trong nhiều trường hợp, có thể dùng máu toàn thể hoặc máu mao mạch (lấy được từ đầu ngón tay hoặc daί tai), do đó tiết kiệm việc ly tâm mẫu máu tĩnh mạch lấy qua chọc ven, và kết quả thường có sau 15-30 phút.

Phần lớn những xét nghiệm nhanh này có sẵn mẫu chứng (built-in), ví dụ như một băng đối chứng biểu thị liệu mẫu bệnh phẩm và, nếu được, thuốc thử có được sử dụng đúng cách hay không. Nếu mẫu chứng sẵn có này bị hỏng, kết quả xét nghiệm sẽ không được chấp nhận (điều này là quan trọng để tránh những kết quả âm tính giả, ví dụ khi mẫu bệnh phẩm không được nhỏ vào hoặc không đảm bảo đủ thời gian cho phép để đọc kết quả).

Những xét nghiệm nhanh như thế có thể là hữu ích nếu cần kết quả nhanh chóng, ví dụ trong những phòng cấp cứu, trước những phẫu thuật cấp cứu, sau tổn thương do kim tiêm và để làm giảm thiểu tỷ lệ không đến lấy kết quả xét nghiệm (nếu kết quả chỉ có sau một vài ngày, một số người được xét nghiệm sẽ không quay lại lấy kết quả). Tuy nhiên, những xét nghiệm đó đều phải thỏa mãn những yêu cầu cơ bản như những xét nghiệm sàng lọc ELISA (WHO/UNAIDS 1998). Ở những nước đã phát triển, xét nghiệm nhanh lý tưởng nhất là chỉ được dùng để gợi ý ban đầu, và bệnh nhân cần được xét nghiệm lại càng sớm càng tốt ở

phòng xét nghiệm chính quy thông thường. Những vấn đề thường gặp ở xét nghiệm nhanh – bên cạnh sự cần thiết phải đào tạo nhân sự đầy đủ - là sự cần thiết phải tư vấn cho người bệnh trước khi xét nghiệm và có được sự ưng thuận của họ. Mọi xét nghiệm HIV có thể được thực hiện bởi người không chuyên môn luôn luôn có khả năng bị lạm dụng (ví dụ xét nghiệm bắt buộc của những tù nhân, vv.).

Hiện nay, một vài xét nghiệm nhanh HIV đã được FDA cấp phép (Greenwald 2006). Một số sự vụ không hay ví dụ như chẩn đoán nhầm, đã nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm khẳng định và, nếu cần thiết, xét nghiệm lại sau 4 tuần (CDC 2004).

Ngoài ra, ít nhất cũng có một số xét nghiệm nhanh có độ nhạy thấp hơn so với những gì mọi người vẫn nghĩ: một nghiên cứu ở Cape Town đã phát hiện một tỷ lệ đáng kể trẻ em nhiễm HIV có kết quả âm tính giả khi xét nghiệm nhanh (Claassen 2006). Giảm độ nhạy cũng làm giảm khả năng phát hiện nhiễm virus giai đoạn sớm.

### **Loại bệnh phẩm**

Huyết thanh, huyết tương EDTA, và đôi khi cả máu toàn phần đều được dùng để xét nghiệm kháng thể HIV. Nếu quá trình xử trí bệnh phẩm bị chậm trễ, tách huyết tương hoặc huyết thanh từ thành phần hữu hình của máu sẽ thích hợp hơn, vì tan máu có thể dẫn đến những vấn đề khi xét nghiệm.

Các globulin miễn dịch thậm chí có thể được tách từ các giọt máu khô được nhỏ trên giấy thấm (Lillo 1992). Các giọt máu khô trên thẻ Guthrie được dùng để sàng lọc không ghi tên các trẻ mới sinh (sự lưu hành kháng thể ở những trẻ này phản ánh kháng thể của mẹ) (Pekham 1990), và được dùng ở những nước đang phát triển không đủ những phương tiện để bảo quản lạnh và vận chuyển. Một khi hoàn toàn khô, máu của những bệnh nhân nhiễm HIV thậm chí không có nguy cơ lây nhiễm và ổn định trong thời gian dài.

Nước tiểu hoặc dịch ở miệng (chất tiết ra ở miệng, thường được coi một cách không chính xác là “nước bọt”) cũng có thể được tận dụng cho một vài xét nghiệm (Tamashiro 1994, King 2000). FDA đã cấp phép một xét nghiệm nhanh được bán bởi OraSure Technologies dùng dịch ở miệng để chẩn đoán nhiễm HIV vào năm 2004. Theo thông tin hiện có, xét nghiệm này cho phép phát hiện những kháng thể kháng HIV-1 hoặc HIV-2 với độ nhạy 99,3% và độ đặc hiệu 99,9%.

Trong những điều kiện nhất định, chỉ có thể thực hiện được những xét nghiệm bằng các bệnh phẩm không phải máu. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của chúng thường là thấp hơn đáng

kể. Do vậy, máu vẫn là loại bệnh phẩm được ưa dùng hơn. Cho dù loại bệnh phẩm gì được dùng, một kết quả xét nghiệm có phản ứng luôn cần xét nghiệm chứng thực.

### Thực hiện xét nghiệm

Những xét nghiệm kháng thể HIV nằm trong số những xét nghiệm miễn dịch sẵn có tốt nhất được lưu hành trên thị trường. Độ nhạy (độ nhạy cao → ít những kết quả âm tính giả) và độ đặc hiệu (độ đặc hiệu cao → ít kết quả dương tính giả) là 2 thông số quan trọng nhất. Tuy nhiên, trong thực hành độ đặc hiệu và độ nhạy của xét nghiệm không phải là các yếu tố được quan tâm nhất mà chính là giá trị dự báo của nó – bác sỹ không biết tình trạng HIV thực sự của người bệnh được xét nghiệm và cần suy ra tình trạng của anh ta/cô ta từ kết quả của xét nghiệm. Giá trị dự báo dương tính (PPV) là xác suất để một bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính thực sự bị nhiễm; và ngược lại, giá trị dự báo âm tính (NPV) xác suất để một bệnh nhân có xét nghiệm âm tính là thực sự không nhiễm.

**Bảng 1: Bảng 2-2**

		Kết quả xét nghiệm	
		Dương tính	Âm tính
Tình trạng bệnh nhân thực sự (ví dụ đã được xác định bởi xét nghiệm chứng thực)	Dương tính	Dương tính thực	Âm tính giả
	Âm tính	Dương tính giả	Âm tính thực

Bảng 1 giải thích mối quan hệ giữa các thông số

Độ nhạy

$$= \text{số dương tính thật} / (\text{số dương tính thật} + \text{số âm tính giả})$$

= xác suất có kết quả xét nghiệm dương tính nếu bệnh nhân bị nhiễm

Độ đặc hiệu

$$= \text{số âm tính thật} / (\text{số âm tính thật} + \text{số dương tính giả})$$

= xác suất có kết quả xét nghiệm âm tính nếu bệnh nhân không nhiễm

Giá trị dự báo dương tính (PPV)

$$= \text{số dương tính thật} / (\text{số dương tính thật} + \text{số dương tính giả})$$

= xác suất để một bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính thực sự bị nhiễm

Giá trị dự báo âm tính (NPV)

$$= \text{số âm tính thật} / (\text{số âm tính thật} + \text{số âm tính giả})$$

= xác suất để một bệnh nhân có xét nghiệm âm tính là thực sự không nhiễm

Mặc dù điều này ban đầu dường như không hợp lý, giá trị dự báo của một xét nghiệm không chỉ phụ thuộc vào độ nhạy và độ đặc hiệu, mà còn vào sự tỷ lệ nhiễm HIV (tức là xác suất trước xét nghiệm là dương tính hoặc âm tính) trong quần thể được xét nghiệm.

Ví dụ:

1. Trong trường hợp tỷ lệ nhiễm HIV cao: 10% (tức là 100 người nhiễm trong 1.000 người)

Dùng một xét nghiệm với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99% (nghĩa là 1 dương tính giả trong 100), và sàng lọc 1.000 bệnh nhân, người ta sẽ có:

- 100 dương tính thực trong 1.000
- 10 dương tính giả trong 1.000
- Giá trị dự báo dương tính:  $100 \text{ dương tính thực} / 110 \text{ tổng số dương tính} = 91\%$

2. Trong trường hợp tỷ lệ nhiễm HIV thấp: 0,1% (nghĩa là 1 người nhiễm trong 1000 người)

Dùng cùng xét nghiệm (độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 99%) và sàng lọc 1000 bệnh nhân, người ta sẽ chờ đợi để xem những thứ sau đây:

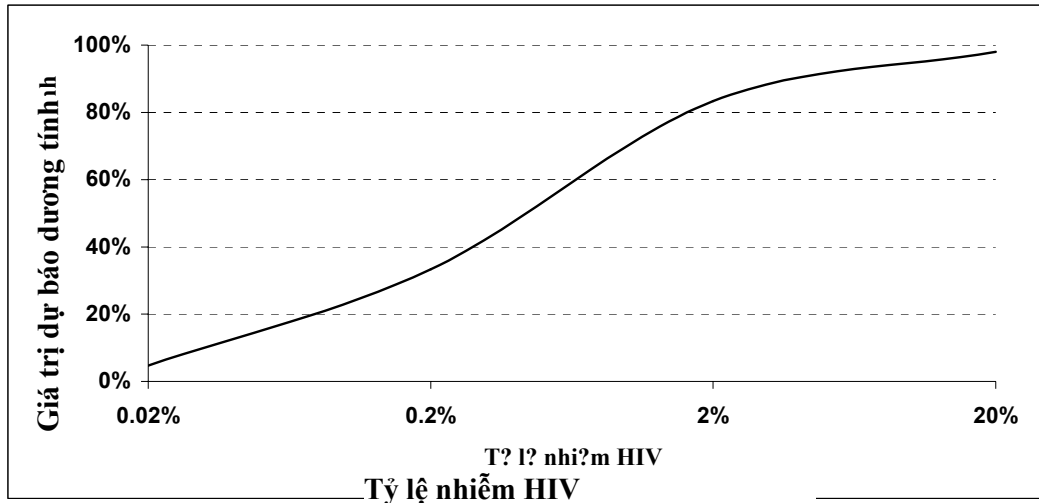
- 1 dương tính thực trong 1000
- 10 dương tính giả trong 1000
- Giá trị dự báo dương tính:  $1 \text{ dương tính thực} / 11 \text{ tổng số dương tính} = 9,1\%$

Trong tình huống thứ nhất, 100 (91%) trong số 110 kết quả dương tính là đúng; trong tình huống thứ hai, chỉ 1 (9,1%) trong số 11. Do đó > 90% bệnh nhân được xét nghiệm có kết quả dương tính ở một quần thể tỷ lệ nhiễm thấp thực ra là không nhiễm!

Hình 1 làm sáng tỏ hơn nữa mối quan hệ này. Khi tỷ lệ nhiễm thấp, đa số những kết quả xét nghiệm dương tính (hoặc đúng hơn là có phản ứng) là dương tính giả. Ngược lại, trong quần thể có tỷ lệ nhiễm cao, hầu hết những kết quả xét nghiệm dương tính là thật (điều này giải thích tại sao, theo WHO, xét nghiệm chứng thực có thể cá biệt được bỏ qua ở đây). Những ví dụ này nhấn mạnh tầm quan trọng của những chiến lược xét nghiệm chứng thực thích hợp cho tất cả những kết quả xét nghiệm sàng lọc dương tính!

Không may, hiện tượng thống kê này thường xuyên bị sử dụng sai cho những mục đích tuyên truyền: chắc chắn trong những người cho máu với tỷ lệ nhiễm HIV thấp do tiêu chuẩn chọn lựa người cho máu, quả thực chỉ một phần nhỏ những trường hợp với kết quả xét nghiệm

sàng lọc có phản ứng là thực sự bị nhiễm. Vì bất kỳ xét nghiệm sàng lọc khi có phản ứng phải được xét nghiệm khẳng định thậm chí trước khi người bệnh được thông báo, hiện tượng này khi đó sẽ không gây những hậu quả nghiêm trọng: vì nếu Western blot không chứng thực kết quả ELISA phản ứng, bệnh nhân hoặc người cho máu đơn giản là không “dương tính” với HIV! Tuy nhiên, hiện tượng thống kê này thường được dùng để “chứng minh” sự vô ích của các xét nghiệm HIV.



*Hình 1: sự phụ thuộc của giá trị dự báo dương tính (PPV) vào tỷ lệ nhiễm trong quần thể được xét nghiệm, dùng một xét nghiệm kháng thể với độ đặc hiệu không thay đổi 99,6 % (nghĩa là 4 kết quả dương tính giả trong 1000 mẫu được xét nghiệm).*

### **Vấn đề: “cửa sổ chẩn đoán”**

Sau nhiễm HIV, phải mất vài tuần mới phát hiện được kháng thể. Hiện tượng này gọi là “cửa sổ chẩn đoán” và được xác định bằng khoảng thời gian cơ thể cần để tạo đủ lượng kháng thể phát hiện được (Busch 1997). Sự thay đổi từ kháng thể âm tính sang kháng thể dương tính được gọi là “chuyển đảo huyết thanh”. Những xét nghiệm sàng lọc được dùng hiện nay có thể phát hiện ra nhiễm HIV 6 tuần sau nhiễm virus tiên phát trong khoảng 80 % và sau 12 tuần trong hầu như 100 % các trường hợp; chỉ trong những trường hợp rất hiếm nhiễm virus được phát hiện sau 6 tháng.

Những xét nghiệm sàng lọc thế hệ 4 đã cố gắng để làm ngắn “cửa sổ chẩn đoán” bằng việc đồng thời phát hiện kháng thể HIV và kháng nguyên p24 của HIV (Gürtler 1998, Ly 2001). Mặc dù những xét nghiệm thế hệ 4 này dương tính sớm hơn trong giai đoạn nhiễm virus tiên

phát cấp, vì lí do phương pháp (Meier 2001), có thể xảy ra pha “cửa sổ chẩn đoán” thứ 2 sau đó, trong thời gian đó xét nghiệm có thể lại không phản ứng.

Trong giai đoạn sớm của chuyển đảo huyết thanh, xét nghiệm sàng lọc kháng thể sẽ chỉ phản ứng ở ranh giới hoặc yếu. Western blot thực hiện tại giai đoạn này có thể không biểu hiện bất kỳ băng nào hoặc kiểu băng không toàn bộ, với băng p24 thường xuất hiện đầu tiên. Những trường hợp này thường không thể phân biệt được với kết quả khi xét nghiệm những người không bị nhiễm có biểu hiện phản ứng không đặc hiệu; ở đây, đôi khi gặp những băng p24 đơn độc. Điều này minh họa một cách rõ ràng tầm quan trọng của việc đưa các thông tin lâm sàng quan trọng đến phòng xét nghiệm (ví dụ ghi chú “nhiễm trùng tiên phát được nghi ngờ”, “sàng lọc thường quy” v.v.)!

Cho đến nay những trường hợp như trên vẫn còn không rõ ràng, nhưng có thể được giải quyết bằng xét nghiệm lại trong thời gian ngắn. Nếu ai đó quả thực đang trong giai đoạn sớm của chuyển đảo huyết thanh, phản ứng huyết thanh sẽ tăng lên một cách đáng kể chỉ một vài ngày sau, và trong một vài tuần toàn bộ các băng sẽ được thấy trên Western blot. Tùy từng trường hợp cụ thể có nên phát hiện virus trực tiếp hay không, ví dụ bằng biện pháp PCR. Chú ý: dự phòng sau phơi nhiễm bằng ARV có thể làm việc phát hiện virus trực tiếp khó khăn hơn và có khả năng làm chậm chuyển đảo huyết thanh.

Việc tăng dần dần phản ứng huyết thanh trong giai đoạn chuyển đảo huyết thanh có thể được sử dụng cho những nghiên cứu dịch tễ học để đo lường tỷ lệ mới nhiễm HIV (nghĩa là tỷ lệ nhiễm virus mới – trái ngược với xét nghiệm kháng thể chuẩn xác định tỷ lệ hiện nhiễm). Có vài phương pháp được sử dụng:

Những xét nghiệm “chuyển hướng” (detuned assay) – kết hợp một cách có tính toán những xét nghiệm kháng thể có độ nhạy cao với xét nghiệm có độ nhạy thấp hơn, nhằm đánh giá tỷ lệ những mẫu dương tính vừa mới trải qua nhiễm trùng tiên phát (Parekh 2005, Constantine 2003).

Những xét nghiệm ái tính – bằng việc xử lý những mẫu xét nghiệm bằng một chất có tác dụng bẻ vỡ những cầu nối kháng nguyên kháng thể yếu hơn, thí dụ cầu nối của những kháng thể chưa chín muồi trong nhiễm virus giai đoạn sớm, và tính tỷ số (chỉ số ái tính - avidity index) giữa mẫu được xử lý và không được xử lý để phân biệt ái tính cao (nhiễm virus từ lâu) hoặc ái tính thấp (mới nhiễm) (Suligo 2002, Puchhammer-Stöckl 2005).

ELISA bắt giữ IgG BED (“BED” là các chữ cái của dưới type B, E và D trong xét nghiệm được lưu hành trên thị trường) bắt giữ tất cả những phân tử IgG và người ta có thể tính tỷ lệ

kháng thể đặc hiệu HIV bằng cách phát hiện số lượng kháng nguyên HIV kết hợp với nó. Trong giai đoạn sớm của nhiễm virus, tỷ lệ giữa kháng thể đặc hiệu HIV với các kháng thể khác là thấp, trong giai đoạn muộn tỷ lệ này sẽ cao hơn (Dobbs, 2004).

Nên chú ý rằng những xét nghiệm này không được dùng để chẩn đoán nhiễm HIV tiên phát hoặc mới nhiễm cho từng cá nhân, mà chỉ được dùng cho nghiên cứu dịch tễ học về tỷ lệ mới nhiễm HIV trong cộng đồng.

### ***Xét nghiệm acid nucleic của HIV (NAT)***

Nhiễm HIV cũng có thể được chẩn đoán thông qua việc phát hiện virus, chứ không chỉ gián tiếp qua việc phát hiện những kháng thể. Việc phát hiện virus chỉ cần thiết trong những tình huống nhất định ví dụ nghi ngờ nhiễm virus tiên phát và xét nghiệm trẻ em sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HIV.

Việc phát hiện acid nucleic của virus (tức là bộ gen của virus) có thể tiến hành bằng những kỹ thuật xét nghiệm khác nhau nhằm phát hiện hoặc cDNA tiền virus trong tế bào bạch cầu (cần mẫu máu toàn phần có EDTA) hoặc RNA virus trong khoang ngoài tế bào (cần huyết tương có EDTA hoặc máu toàn phần có EDTA).

Nhiều phương pháp đã lưu hành thương mại và phương pháp “tự chế” (“in-house”) đã được áp dụng cho NAT. Chúng dựa trên phản ứng chuỗi polymerase (PCR), DNA nhánh (b-DNA), khuếch đại chuỗi acid nucleic (NASBA), phản ứng chuỗi ligase (LCR) hoặc PCR thời gian thực. Các xét nghiệm này đòi hỏi phải có phương tiện, kỹ năng người thực hiện, kiểm soát chất lượng, khá phức tạp, tương đối dễ sai sót và đắt.

Xét nghiệm định tính tìm bộ gen của virus được dùng như một chỉ điểm (marker) của nhiễm virus. Nó bổ sung hoặc thay thế xét nghiệm kháng thể khi chẩn đoán nhiễm HIV trong những tình huống đặc biệt ví dụ như nghi ngờ nhiễm virus tiên phát khi không có kháng thể trong giai đoạn cửa sổ chẩn đoán; trẻ mới sinh từ mẹ bị nhiễm khi có mặt những kháng thể của mẹ (xem dưới)

Việc đếm số lượng RNA HIV trong huyết tương (xét nghiệm “tải lượng virus”) được dùng như là một yếu tố tiên lượng, để theo dõi điều trị và đánh giá tính lây nhiễm (Berger 2002). Những xét nghiệm siêu nhạy có thể phát hiện lượng virus thấp tới mức 50 bản sao/ml huyết tương. Tải lượng virus ngày nay đã trở thành một công cụ lâm sàng không thể thiếu. Đáng tiếc là nhiều nước đang phát triển hiện vẫn chưa thể chi trả được cho các xét nghiệm này (Drosten 2006, Fiscus 2006).

Nguy cơ lây HIV qua truyền máu đã giảm đáng kể nhờ chọn lựa cẩn thận người cho – loại bỏ những người có nguy cơ nhiễm bệnh lây đường máu (ngoài HIV còn có viêm gan B và C) – và nhờ sàng lọc người cho. Một số quốc gia nay đã quy định phải dùng HIV NAT cùng với xét nghiệm kháng thể.

Người ta đề nghị dùng NAT để sàng lọc những người có phản ứng kháng thể âm tính nhưng thuộc nhóm nguy cơ cao (thường gộp các mẫu của nhiều người) để tìm ra các nhiễm virus mới trong giai đoạn cửa sổ (Pilcher 2004, Pilcher 2005).

### ***Kết quả xét nghiệm***

Rất hiếm có kết quả dương tính giả nếu dùng xét nghiệm chứng thực thích hợp. Một kết quả dương tính được chứng thực vì vậy sẽ xác nhận sự hiện diện của những kháng thể đặc hiệu HIV và do đó, khẳng định nhiễm HIV.

Một kết quả xét nghiệm dương tính (nghĩa là xét nghiệm sàng lọc và chứng thực dương tính và hiện tượng ghi nhãn bệnh phẩm sai được loại trừ bởi xét nghiệm mẫu thứ 2) có nghĩa là cá thể được xét nghiệm:

- Bị nhiễm HIV (tức là mang virus gây ra AIDS) – ngoại trừ ở những trẻ nhỏ (xem dưới);
- Có thể nhiễm cho người khác nếu không có biện pháp dự phòng

Một kết quả xét nghiệm âm tính nghĩa là:

- Kháng thể HIV không được phát hiện trong máu của người đó tại thời điểm anh/chị ta được xét nghiệm.

Một kết quả xét nghiệm âm tính không có nghĩa là người đó không nhiễm HIV. Xét nghiệm có thể đã được tiến hành trong giai đoạn “cửa sổ”. Những người xét nghiệm kháng thể âm tính có thể mang rất nhiều virus trong máu, và giai đoạn này là lúc có nguy cơ gây bệnh cho người khác cao nhất! Sau “cửa sổ chẩn đoán”, nghĩa là muộn hơn 6 tháng sau phơi nhiễm với HIV, một xét nghiệm sàng lọc HIV là hiếm khi “âm tính giả”.

Khi xét nghiệm chứng thực cho kết quả không rõ ràng (dù hiếm), cần xét nghiệm lại sau một khoảng thời gian ngắn. Đặc biệt trong trường hợp có những triệu chứng lâm sàng như là sốt, hạch lympho to, ban hoặc những triệu chứng thần kinh, có thể là một nhiễm HIV cấp trong đó chuyển đảo huyết thanh chỉ mới bắt đầu. Những phản ứng kháng thể đầu tiên có thể được phát hiện, tuy nhiên kiểu đầy đủ vẫn chưa hiện diện.



Trong trường hợp kết quả xét nghiệm huyết thanh không khẳng định và vẫn nghi ngờ nhiễm virus tiên phát cấp tính vì những lý do lâm sàng hoặc tiền sử bệnh, việc phát hiện trực tiếp virus nên được tiến hành bằng NAT để phát hiện nhiễm HIV cấp

Thận trọng: nếu, trong trường hợp nghi ngờ nhiễm virus tiên phát, sử dụng xét nghiệm định lượng RNA HIV để phát hiện virus trong huyết tương (vì nó dễ dàng thực hiện hơn so với PCR phát hiện DNA tiền virus trong bạch cầu), phải lưu ý là những những xét nghiệm như thế đôi khi có thể dẫn đến những kết quả dương tính giả (Rich 1999). Những kết quả dương tính giả như thế cho biết mức độ RNA HIV thấp (thường không nhiều hơn 2000 bản sao/ml), một điều vốn rất ít khả năng trong nhiễm virus cấp (luôn có “tải lượng virus” cao). Nếu hiện tượng này không được nhận ra, bệnh nhân sẽ có một chẩn đoán không đúng là “nhiễm virus” với tất cả những hậu quả có hại có thể xảy ra.

### ***Trường hợp đặc biệt: trẻ em sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV***

May thay, nguy cơ lây truyền HIV từ mẹ sang con (MTCT) (xem chương “HIV và thai nghén”) đã được giảm xuống rất thấp ở những nước phát triển và có thể thấp tới 1%. Tuy nhiên chẩn đoán HIV là cần thiết ở tất cả những trẻ sơ sinh có phơi nhiễm!

Ở những trẻ sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV, kháng thể HIV thường có thể phát hiện được cho tới khoảng 12 đến 15 tháng tuổi, và hiếm khi sau 18 tháng. Đó là các kháng thể mắc một cách thụ động từ người mẹ truyền cho trẻ qua nhau thai từ khoảng tuần thứ 30 của thai kỳ trở đi. Những kháng thể IgG này của người mẹ tạo được cho trẻ một vài sự bảo vệ miễn dịch sinh lý chống lại nhiều nhiễm trùng nhưng trong trường hợp HIV, chúng không có hiệu lực bảo vệ. Vì vậy, hầu hết những trẻ sinh ra từ những người mẹ HIV dương tính, bao gồm những trẻ bản thân chúng không nhiễm (đa số các trường hợp), ban đầu sẽ có kết quả xét nghiệm kháng thể HIV dương tính, tuy nhiên mức độ phản ứng giảm xuống theo thời gian, tới khi chúng trở thành âm tính sau khi loại bỏ hoàn toàn những kháng thể người mẹ. Trước đây người ta phải đợi –thường 9 tháng hoặc lâu hơn – để mức kháng thể của trẻ giảm xuống đáng kể (Newell 1995). Nếu những kháng thể HIV tiếp tục tồn tại sau 15 tháng tuổi ở một trẻ bị phơi nhiễm dọc từ mẹ, trẻ đó thường là nhiễm HIV.

Ngày nay, PCR cho phép chẩn đoán nhanh hơn. Hiện giờ còn chưa rõ liệu phát hiện cDNA HIV tiền virus (trong tế bào bạch cầu) hay RNA HIV (huyết tương) là nhạy hơn. Trong mọi trường hợp, tất cả các xét nghiệm dương tính phải được chứng thực ngay lập tức trên một mẫu thứ 2.

Quan trọng: nhiều phương pháp để phát hiện acid nucleic của HIV có thể thất bại trong trường hợp các dưới typ “lạ” của HIV-1 (và HIV-2) (nghĩa là các dưới typ không phải B) và gây những kết quả âm tính giả (Haas 1996). Để loại trừ vấn đề này, mẫu bệnh phẩm của người mẹ cũng nên được xét nghiệm nếu cần thiết (ví dụ nếu người mẹ hoặc nguồn nhiễm virus của cô ấy là những vùng có những dưới typ “lạ” lưu hành) để đảm bảo phát hiện ra chủng virus nghi ngờ. Nếu người mẹ (trước khi điều trị) cũng có PCR dương tính với cùng xét nghiệm, kết quả xét nghiệm âm tính ở trẻ có thể được chấp nhận; nếu không phải sử dụng phương pháp thích hợp ở một phòng xét nghiệm chuyên dụng hoặc phải sử dụng đến xét nghiệm kháng thể đơn thuần với những mặt hạn chế của nó (xem trên).

Ở những trẻ bị phơi nhiễm, cần có ít nhất 2 kết quả PCR HIV để loại trừ nhiễm HIV: xét nghiệm lần đầu tiên ở giữa tháng thứ nhất và tháng thứ tư, xét nghiệm lần 2 sau tháng thứ 4, vì chỉ khi đó xét nghiệm mới đủ khả năng loại trừ nhiễm virus (Scarlati 1991). Ngoài ra, PCR nên được thực hiện trong tháng đầu tiên (tuy vậy không nên thực hiện trong ngày đầu tiên sau khi sinh, vì nhiễm bản virus từ người mẹ có thể xảy ra), vì chẩn đoán càng sớm nhiễm virus ở trẻ sơ sinh là quan trọng để có thể dự phòng Pneumocystis và điều trị kháng virus sớm trong những tháng đầu tiên của cuộc đời. Nếu xét nghiệm mẫu bệnh phẩm đầu tiên này dương tính (và được chứng thực), chứng tỏ nhiễm virus khi trẻ còn trong tử cung (ít gặp hơn); trong trường hợp lây truyền chu sinh trong thời gian chuyển dạ (hoàn cảnh phổ biến nhất), virus sẽ chỉ có thể phát hiện được trong những mẫu bệnh phẩm lấy muộn hơn. Chú ý: nuôi dưỡng bằng sữa mẹ mang nguy cơ lây truyền đáng kể; những vấn đề trình bày ở trên chỉ có giá trị nếu loại trừ được khả năng nhiễm virus sau khi sinh! Thậm chí ở những trẻ phơi nhiễm HIV khi kết quả PCR HIV âm tính, cần khẳng định sự loại bỏ hoàn toàn kháng thể của mẹ bằng ít nhất một lần xét nghiệm.

### ***Trường hợp đặc biệt: phơi nhiễm nghề nghiệp với HIV (xem thêm chương về PEP)***

Nếu đã biết bệnh nhân gốc, anh/chị ta nên được xét nghiệm HIV, HCV và HBsAg – sau khi tư vấn thích đáng và có sự đồng ý bằng văn bản. Tùy thuộc vào những hoàn cảnh (ví dụ cuối tuần), việc dùng xét nghiệm nhanh nên được cân nhắc (xem trên). Bất cứ sự chậm trễ nào của dự phòng sau phơi nhiễm HIV (HIV PEP) sẽ làm giảm khả năng thành công của nó (Puro 2004, Panlilio 2005). Vì vậy, nếu có bất cứ nghi ngờ, cần uống ngay một hoặc hai liều đầu tiên của HIV PEP (hy vọng là luôn sẵn sàng như một dạng “gói khởi động”) và sau đó ngừng lại khi kết quả xét nghiệm âm tính!

Nếu bệnh nhân gốc có xét nghiệm huyết thanh âm tính, khả năng anh ta/chị ta – khi không có bất cứ bằng chứng lâm sàng gợi ý một hội chứng retrovirus cấp – hiện đang ở trong pha “cửa sổ chẩn đoán” là rất thấp. Vì vậy không cần thiết phải sử dụng phương pháp phát hiện trực tiếp virus (để loại trừ nhiễm trùng tiên phát trước khi chuyển đảo huyết thanh)! Trong trường hợp không biết bệnh nhân gốc, cần tính đến tình hình dịch tễ học. Quan trọng: thông thường không nên xét nghiệm kháng thể HIV hoặc bộ gen HIV đối với những kim tiêm đã dùng, v.v...; những nỗ lực, giá thành và đặc biệt vẫn còn sự không chắc chắn của kết quả là không đáng so với nguy cơ nhiễm virus rất thấp, do virus là một tác nhân có độ bền và độ ổn định thấp bên ngoài cơ thể.

Nếu bệnh nhân gốc có HIV dương tính, tất cả những thông tin có thể có được (bao gồm “tải lượng virus” hiện tại, những kết quả xét nghiệm kháng thuốc, v.v.) phải được xem xét để quyết định về phác đồ HIV PEP (xem chương có liên quan).

Trong trường hợp bệnh nhân gốc có HIV dương tính, cá nhân bị phơi nhiễm ngay lập tức nên được xét nghiệm kháng thể HIV bằng xét nghiệm sàng lọc thường quy. Việc chứng minh huyết thanh âm tính ban đầu có tính pháp lý quan trọng để đòi sự đền bù và bảo hiểm cho trường hợp lây truyền do nghề nghiệp! Xét nghiệm tiếp theo được khuyến cáo sau 6 tuần, 3 tháng và 6 tháng tính từ lúc phơi nhiễm (Ciesielski 1997). Nếu bệnh nhân gốc bị nhiễm HIV, xét nghiệm muộn hơn nữa của người phơi nhiễm được khuyến cáo sau 12 tháng; nếu không thì điều này là tùy ý (Ridzon 1997). Ngoài ra, một xét nghiệm HIV (và có thể cả một xét để phát hiện trực tiếp virus) nên được làm ngay lập tức nếu, vào bất cứ lúc nào trong những tháng đầu sau tai nạn, người phơi nhiễm có biểu hiện hội chứng retrovirus cấp.

### ***Ứng dụng trong thực hành?***

Xét nghiệm HIV vẫn là một nhiệm vụ khó khăn. Ngày càng có các đòi hỏi phải loại bỏ kỳ thị với xét nghiệm HIV (Manavi 2005, Beckwith 2005, xem thêm [www.hiv.net/link.php?id=261](http://www.hiv.net/link.php?id=261)). Nền tảng của vấn đề là “cam kết xét nghiệm” của bệnh nhân (đôi khi gây bối rối cho bác sỹ và tốn thời gian) thường chính là yếu tố ngăn trở khiến xét nghiệm không được thực hiện và người nhiễm sẽ không được nhận những lợi ích từ chăm sóc, theo dõi. Vì lý do này mà khuyến cáo hiện hành của CDC ủng hộ việc sàng lọc “opt-out” trong nhiều trường hợp: bệnh nhân sẽ được thông báo rằng xét nghiệm sẽ được thực hiện nhưng không được tư vấn chi tiết, và xét nghiệm sẽ được tiến hành trừ phi bệnh nhân dứt khoát từ chối (CDC 2006).

Bất chấp tất cả sự tiến bộ điều trị, kết quả xét nghiệm dương tính vẫn có những hậu quả tâm lý nghiêm trọng đối với những người có liên quan! Vì vậy mỗi bệnh nhân phải được báo trước rằng anh ta/chị ta được xét nghiệm HIV! Với trẻ em hoặc bệnh nhân không thể đưa ra sự đồng ý có giá trị pháp lý, cha mẹ hoặc người chăm sóc hợp pháp phải được thông báo.

Những kết quả xét nghiệm HIV chỉ nên được thông báo bởi những bác sĩ am hiểu về HIV hoặc nếu bệnh nhân mới được phát hiện nhiễm có thể được chuyển đúng tuyến ngay – họ cần lời khuyên của chuyên gia và sự hỗ trợ tích cực ngay lập tức! Không bao giờ thông báo kết quả xét nghiệm HIV dương tính cho bệnh nhân qua điện thoại hoặc email vì việc này không cho phép tư vấn sau xét nghiệm đầy đủ, và nó làm cho khó có thể đánh giá phản ứng của bệnh nhân. Vì những lý do đã nhắc đến ở trên, xét nghiệm nhanh để tự xét nghiệm còn nhiều vấn đề cần bàn (Frith 2007). Những xét nghiệm đó có thể giúp ích trong một số tình huống nhất định nhưng vẫn có nguy cơ sử dụng không đúng chuyên môn.

Nếu chỉ một kết quả xét nghiệm sàng lọc có phản ứng thì không thể thông báo cho bệnh nhân, ngay cả khi nó hữu ích cho chăm sóc y tế (ví dụ như sau vết thương kim đâm). Rất nhiều yếu tố có thể gây dương tính giả; do đó luôn phải chờ kết quả xét nghiệm khẳng định! Những kết quả không xác định (rất hiếm) cần được thảo luận với phòng xét nghiệm và một bác sĩ có kinh nghiệm về HIV trước khi thông báo cho bệnh nhân. Sau đó kết quả vẫn phải được kiểm tra bằng một mẫu máu thứ hai, lấy độc lập với mẫu trước.

Với mỗi mẫu được gửi để xét nghiệm HIV, nên biết lý do đằng sau yêu cầu xét nghiệm. Sự hãi AIDS là một vấn đề khó khăn và không phải hiếm gặp - nghĩa là, những người kiên quyết tin rằng họ bị nhiễm HIV (mặc dù họ không hề nhiễm), hầu như không có bất cứ nguy cơ đáng kể nào. Thường họ muốn được xét nghiệm vào những khoảng thời gian ngắn và bằng những bác sĩ khác nhau, đôi khi cũng yêu cầu những xét nghiệm PCR đắt tiền. Những người này (thường cũng ảo tưởng là những kết quả xét nghiệm dương tính bị giấu không cho họ biết) cần sự giúp đỡ tâm lý và có lẽ cả tâm thần hơn là xét nghiệm HIV lại.

### ***Những nguồn Internet hữu ích liên quan đến xét nghiệm HIV***

- World Health Organization (WHO): <http://www.who.int>
- Department of Essential Health Technologies:  
<http://www.who.int/eh/en/http://www.who.int/eh/en/>
- HIV/AIDS Diagnostics: <http://www.who.int/hiv/amds/diagnostics/en/index.html>

- Diagnostics and Laboratory Technology:  
[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/en/index.html](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/index.html)[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/en/index.html](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/index.html), with downloadable reports containing the presenting evaluation results of different commercially available HIV tests assays.
- The 3 by 5 Initiative: <http://www.who.int/3by5/en/> European Commission, Enterprise & Industry, Medical Devices:  
[http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical\\_devices/index.htm](http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm), with informations about the In Vitro Diagnostic Directive (IVDD)
- Center Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA, Division of HIV/AIDS Prevention: <http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm>, [http://www.cdc.gov/hiv/rapid\\_testing/](http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/)
- <http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm>, [http://www.cdc.gov/hiv/rapid\\_testing](http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing)
- U. S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Licensed / Approved HIV, HTLV and Hepatitis Tests:  
<http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>

### Tài liệu tham khảo

1. Beckwith CG, Flanigan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, Bartlett JG. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1037–40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15824997>
2. Berger A, Preiser W, Doerr HW. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2001; 20: 23-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11163579>
3. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:713-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=12003963>
4. Branson BM. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288-295.
5. Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Meth* 2000; 90:153–65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11064116>
6. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(suppl 5B): 117–24. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845513>
7. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Interpretation and Use of the Western-Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. *MMWR* 1989; 38: 1-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=2501638>
8. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Protocols for Confirmation of Reactive Rapid HIV Tests. *MMWR* 2004; 53: 221-2. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a7.htm>
9. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR* 2006;55(No. RR-14):1-17. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5514.pdf>
10. Ciesielski CA, Mettler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B):115–6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845512>
11. Claassen M, van Zyl GU, Korsman SN, Smit L, Cotton MF, Preiser W. Pitfalls with rapid HIV antibody testing in HIV-infected children in the Western Cape, South Africa. *J Clin Virol*. 2006; 37: 68-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=16875874>
12. Connick E. Incomplete antibody evolution and seroreversion after treatment of primary HIV type 1 infection: What is the clinical significance? *Clin Infect Dis* 2005; 40:874–5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736022>

## 4. Sinh bệnh học của nhiễm HIV-1

*Andrea Rubbert, Georg Behrens và Mario Ostrowski*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Từ khi HIV-1 được mô tả lần đầu năm 1983 (Barre-Sonoussi 1983, Gallo 1983) và HIV-2 năm 1986 (Clavel 1986), hai virus này đã được xác định là nguyên nhân gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) trong 20 năm qua. Do HIV-1 là căn nguyên chính gây AIDS, chúng ta sẽ chỉ thảo luận tập trung vào virus này. Trên thế giới hiện nay, số người nhiễm HIV-1 đã vượt quá con số 40 triệu, và phần lớn trong số đó sống ở các nước đang phát triển ở châu Phi hạ Sahara, châu Á và Nam Mỹ.

Sự ra đời của các thuốc ức chế men protease và thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleotide (NNRTI) năm 1995 đã bắt đầu kỷ nguyên trị liệu kháng retrovirus hiệu lực cao (HAART) và tạo ra những tiến bộ vượt bậc về tỷ lệ mắc và tử vong của HIV với sự giảm rõ rệt các nhiễm trùng cơ hội, khối u và tử vong. Mặc dù đã đạt được những thành tựu về điều trị như vậy, khi một bệnh nhân đã nhiễm virus, việc loại bỏ hoàn toàn virus là không thể.

Ngoài ra, cũng đã nảy sinh các vấn đề về độc tính sớm và độc tính lâu dài của thuốc, vấn đề đột biến kháng thuốc ở các virus lưu hành cũng như virus lây truyền. Ở phần lớn các nước Đông Nam Á và châu Phi, tỷ lệ mới mắc và hiện mắc HIV-1 vẫn tiếp tục tăng và vượt qua các con số thống kê ở châu Âu và Bắc Mỹ. Tuy nhiên do giá thuốc đắt và cơ sở hạ tầng y tế thiếu thốn ở các nước đang phát triển, việc sử dụng rộng rãi HAART vẫn còn khó khăn. Tiến triển của đại dịch HIV-1 do đó sẽ phụ thuộc vào việc liệu các nước đang phát triển có tỷ lệ mắc cao có tiếp cận được các tiến bộ về y học như ở châu Âu và Bắc Mỹ hay không, và liệu vaccin phòng bệnh có được tạo ra trong tương lai gần hay không.

Hiểu quá trình bệnh sinh và miễn dịch của nhiễm HIV-1 là một điều kiện tiên quyết để phát triển các chiến lược điều trị, các biện pháp miễn dịch trị liệu và vaccin. Giống như các virus khác, diễn biến của nhiễm HIV-1 phụ thuộc vào cả yếu tố vật chủ lẫn yếu tố virus.

Diễn biến của nhiễm HIV-1 ở người rất khác nhau, thậm chí khi nhiễm virus từ cùng một nguồn (Liu 1997). Ở một số người có hiện tượng nhiễm HIV-1 không tiến triển (tức là không thấy CD4 giảm, hoặc nhiễm virus trong ít nhất 7 năm mà không xuất hiện AIDS) và các hạt virus có khiếm khuyết đã được tìm thấy ở những người này (Kirchhoff 1995). Vì vậy, nhiễm một virus có khiếm khuyết, hoặc virus có khả năng nhân bản kém có thể kéo dài diễn biến

của bệnh. Tuy nhiên, ở đa số người nhiễm, đặc điểm của virus là khả năng nhân bản cao với tốc độ quay vòng hàng ngày rất lớn của các hạt virus.

Các yếu tố vật chủ cũng góp phần quyết định liệu một người nhiễm HIV-1 sẽ tiến triển rất nhanh đến suy giảm miễn dịch nặng hay duy trì tình trạng không tiến triển (nhóm này chiếm 5% tổng số người nhiễm). Việc xác định và tìm hiểu đặc điểm các yếu tố vật chủ tham gia quyết định diễn biến của nhiễm HIV (bao gồm cơ chế miễn dịch bảo vệ và các yếu tố di truyền) sẽ rất quan trọng để chúng ta hiểu được bệnh sinh của HIV và để phát triển các chiến lược điều trị và dự phòng.

### **Cấu trúc của HIV-1**

HIV-1 là một retrovirus thuộc họ lentivirus. Nhiễm các lentivirus thường có diễn biến mạn tính, có thời kỳ tiềm tàng kéo dài, virus nhân bản liên tục và tổn thương thần kinh trung ương. Nhiễm visna ở cừu, virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ (SIV) hay virus gây suy giảm miễn dịch ở mèo (FIV) đều là các ví dụ điển hình của lentivirus.

Trên kính hiển vi điện tử, HIV-1 và HIV-2 có cấu trúc gần như giống nhau hoàn toàn. Chúng chỉ khác nhau ở trọng lượng của các protein cũng như các gen phụ trợ. HIV-2 gần hơn về mặt di truyền với SIV ở các con khỉ sootey mangabeys (SIV<sub>sm</sub>) và rất có khả năng HIV-2 được truyền sang người từ khỉ. Cả HIV-1 và HIV-2 đều nhân bản trong tế bào CD4 và đều gây bệnh ở người, mặc dù mức độ suy giảm miễn dịch do HIV-2 gây ra là ít hơn.

### **Cấu trúc hình thể của HIV-1**

Hạt virus HIV-1 có đường kính 100 nm và được bao quanh bởi màng lipoprotein. Mỗi hạt virus chứa 72 phức hợp glycoprotein được gắn vào màng lipid này, và mỗi phức hợp là một trimer gồm một glycoprotein ngoại bào gp120 và một protein xuyên màng gp41. Liên kết giữa gp120 và gp41 lỏng lẻo và do đó gp120 có thể được phân tán tự do ra xung quanh. Glycoprotein gp120 có thể được phát hiện trong huyết thanh cũng như mô bạch huyết của bệnh nhân HIV. Trong quá trình nảy chồi, virus có thể gắn thêm các protein của vật chủ từ màng của tế bào vật chủ vào lớp lipoprotein của virus, ví dụ các protein HLA lớp I và II, hoặc các protein kết dính như ICAM-1 giúp virus gắn vào tế bào đích. Protein p17 được gắn vào mặt trong của màng lipoprotein. Kháng nguyên lõi p24 chứa 2 bản sao của HIV-1 RNA. HIV-1 RNA là một phần của phức hợp protein-nucleic acid, gồm nucleoprotein p7 và men sao chép ngược p66 (RT). Như vậy một hạt virus chứa mọi thành phần men cần thiết cho

nhân bản: men sao chép ngược (RT), integrase p32 và một protease p11 (tổng quan trong: Gelderblom 1993) (Hình 1).

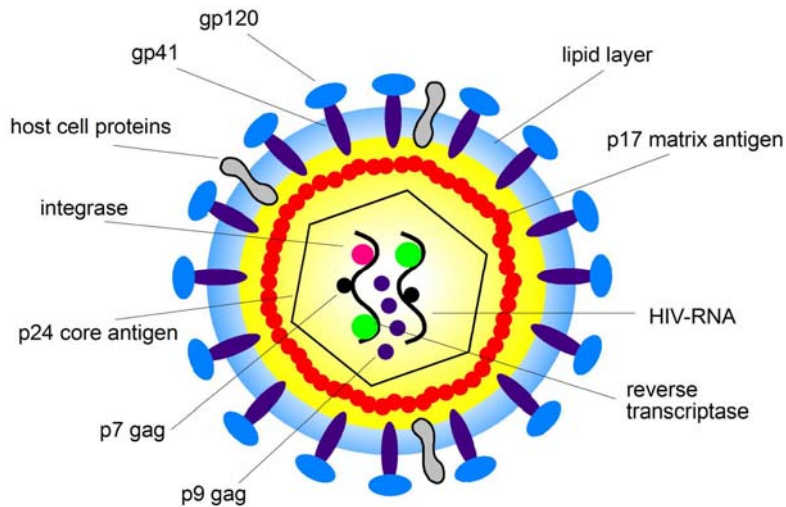
### **Tổ chức bộ gen của virus**

Mọi retrovirus có khả năng nhân bản đều dựa vào 3 gen: *gag*, *pol* và *env*: **gag** có nghĩa “group-antigen” (kháng nguyên nhóm), **pol** là “polymerase” và **env** là “envelope” (vỏ) (tổng quan ở: Wong-Staal 1991) (Hình. 2). Cấu trúc “cổ điển” của bộ gen retrovirus là: 5’LTR-*gag*-*pol*-*env*-LTR 3’. Vùng LTR (“long terminal repeat” hay “đoạn lặp tận”) là hai đầu của bộ gen virus, nối với DNA tế bào vật chủ sau khi tích hợp và không mã hóa cho bất cứ protein nào của virus. Các gen *gag* và *env* mã hóa cho nucleocapsid và glycoprotein của màng virus; gen *pol* mã hóa cho men sao chép ngược và các men khác. Ngoài ra, HIV-1 còn có 6 gen (*vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *rev* và *nef*) ở vùng RNA 9kB. *Nef*, *vif*, *vpr* và *vpu* trong quá khứ được coi là các gen phụ do virus không cần các gen này để nhân bản in vitro. Các gen phụ *nef*, *tat* và *rev* đều được tạo ra sớm trong chu kỳ nhân bản của virus.

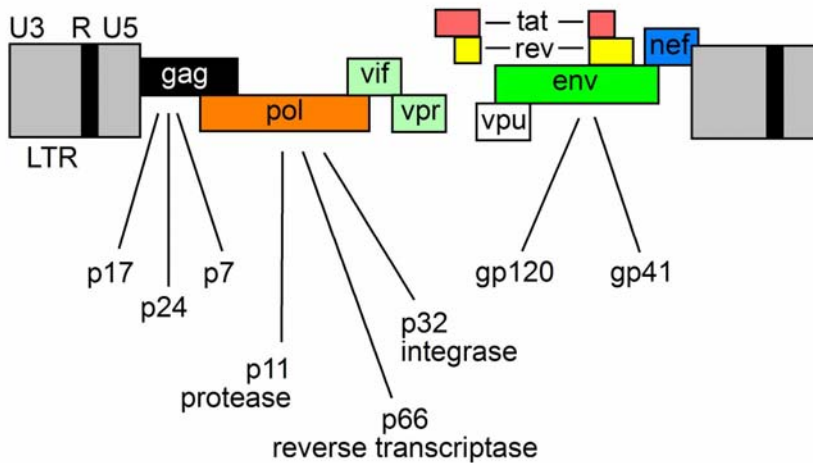
*Tat* và *rev* là các protein điều hòa được tích lũy trong nhân và gắn vào các vùng định sẵn của RNA virus, tương ứng là TAR (transactivation-response elements hay phân tử đáp ứng hoạt hóa) trên LTR và RRE (rev response elements hay phân tử đáp ứng rev) trên gen *env*. Protein *tat* là một chất kích hoạt quá trình nhân bản rất mạnh của vùng hoạt hóa LTR (LTR promoter region) và rất cần cho quá trình nhân bản của virus trong mọi hệ thống nuôi cấy in vitro.

Cyclin T1 là một đồng yếu tố cần thiết của *tat* (Wei 1998). *Tat* và *rev* kích thích sự chuyển HIV-1 DNA tiền virus (proviral) thành RNA, kích thích sự kéo dài của RNA, tăng cường vận chuyển HIV RNA từ nhân ra bào tương và rất cần thiết cho quá trình dịch mã. *Rev* cũng là yếu tố quan trọng của nhân giúp chuyển sự bộc lộ sớm các protein điều hòa thành các protein cấu trúc được tổng hợp muộn hơn.





Hình 1: Cấu trúc của một hạt virus HIV. Xem phần lời ở trên.



Hình 2: HIV và các gen của nó. Xem phần lời ở trên.

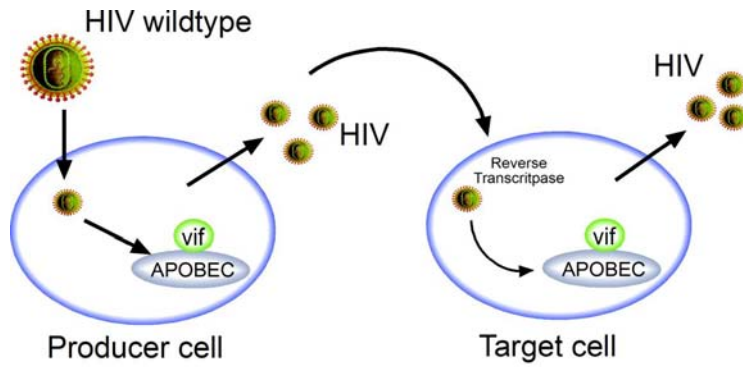
*Nef* có một số chức năng. *Nef* có thể gây điều hòa ngược (downregulation) CD4 (Aiken 1994) và HLA lớp I (Collins 1998) trên bề mặt của tế bào nhiễm HIV-1, và đây có lẽ là một cơ chế giúp virus trốn tránh sự tấn công của T CD8 gây độc tế bào và tránh được sự nhận diện của các T CD4. *Nef* có thể can thiệp vào quá trình hoạt hóa tế bào T bằng cách gắn vào các protein tham gia các con đường truyền tín hiệu nội bào (tổng quan ở: Peter 1998). Ở các con khỉ rhesus macaques nhiễm SIV, gen *nef* toàn vẹn là rất cần thiết để virus sinh sôi nhanh và bệnh tiến triển. HIV-1 không có *nef* đã được tìm thấy ở một nhóm các bệnh nhân người Úc không tiến triển bệnh trong thời gian dài (long-term non-progressors). Tuy nhiên, một số báo

cáo gần đây cho thấy một vài bệnh nhân trong số đó đã bắt đầu có các dấu hiệu bệnh tiến triển cùng với giảm CD4. Vì thế, cho dù mất gen *nef* có thể làm chậm sự nhân bản của virus, không phải lúc nào cũng ngăn được sự xuất hiện của AIDS.

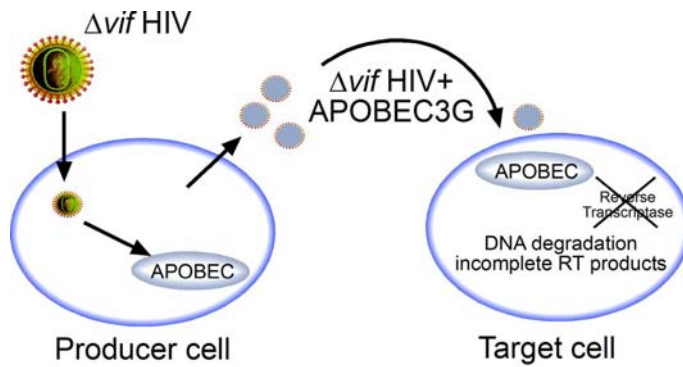
*Vpr* có lẽ cần thiết cho quá trình nhân bản của virus ở các tế bào không phân chia ví dụ đại thực bào. Ngoài các yếu tố kích thích khác của tế bào và virus, *vpr* cũng có thể kích thích HIV-LTR. Gần đây, người ta thấy *vpr* có vai trò quan trọng trong vận chuyển phức hợp tiền tích hợp của virus vào nhân (tổng quan ở Miller 1997) và có thể làm ngừng chu kỳ tế bào ở G2.

*Vpu* có vai trò quan trọng trong quá trình nảy chồi của virus bởi các đột biến của *vpu* khiến các hạt virus nằm mãi trên màng tế bào vật chủ. *Vpu* còn liên quan tới sự thoái giáng của phức hợp CD4-gp160 trong lưới nội nguyên sinh và do đó cho phép gp160 được quay vòng để tạo các hạt virus mới (Cullen 1998).

Một số ấn bản gần đây đã nhấn mạnh vai trò của *vif* trong quá trình nhân bản của virus (Mariani 2003). Các virus HIV-1 không có *vif* không thể nhân bản trong tế bào CD4, một số dòng tế bào T (“tế bào không chấp nhận”) hay trong đại thực bào. Các chủng virus không có *vif* có thể xâm nhập tế bào đích và khởi động quá trình sao chép ngược nhưng sự tổng hợp DNA tiền virus diễn ra không hoàn chỉnh. Sự kết dính các tế bào “chấp nhận” và “không chấp nhận” in vitro dẫn tới một kiểu hình “không chấp nhận”, chứng tỏ sự nhân bản của HIV phụ thuộc vào việc có hay không một chất ức chế của tế bào. Yếu tố ức chế này được xác định là APOBEC3G (Sheehy 2002). APOBEC3G (“apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G”) thuộc họ các men nội bào có khả năng khử amin đặc hiệu cytosine thành uracil ở mRNA hoặc DNA dẫn tới tích lũy các đột biến G-thành-A, kết quả là thoái giáng DNA của virus. Với khả năng tạo phức hợp với APOBEC3G, *vif* ngăn hoạt động ức chế của APOBEC3G (Hình 3a).



3a



3b

Hình 3: Nhiễm HIV-1 chủng hoang dại: *vif* tương tác với APOBEC3G, gắn với APOBEC3G và ngăn sự hợp nhất của nó trong virus mới sinh (Hình 3a). Virus HIV không có *vif* không thể ức chế APOBEC3G nội bào, phân tử này sẽ hợp nhất trong virus mới và ngăn cản sao chép ngược ở tế bào đích (Hình 3b).

Điều thú vị là khả năng kháng virus của APOBEC3G được bảo tồn ở nhiều loài, trong khi việc ức chế APOBEC3G của *vif* là đặc hiệu cho HIV. Thành phần *vif* của HIV-1 không kết hợp được với APOBEC3G của chuột hay khỉ. Khi không có *vif*, APOBEC3G sẽ có trong hạt virus mới tạo thành và ở tế bào đích, quá trình tổng hợp DNA tiền virus bị ngăn lại (Hình 3b). Ngược lại, khi có *vif*, APOBEC3G bị thoái giáng và không được đưa vào virus mới. APOBEC3G được bộc lộ ở lympho bào và đại thực bào là các tế bào đích của HIV.

Hiện vẫn còn nhiều câu hỏi ngỏ về sự điều hòa của APOBEC3G nội bào: ví dụ liệu có một lượng đủ lớn APOBEC3G nội bào để ngăn cản nhiễm HIV khi có *vif*, hay liệu có tồn tại các

đa hình di truyền của APOBEC3G ảnh hưởng tới diễn biến của bệnh. Người ta cũng thấy rằng các tế bào có nhánh điều hòa thuận (upregulate) APOBEC3G trong quá trình trưởng thành (Pion 2006). Ngoài ra, chức năng men của APOBEC3G nội bào trong tế bào lympho có thể phụ thuộc vào tình trạng hoạt hóa của tế bào (Chiu 2005). Tuy nhiên, vùng epiptope mà *vif* và APOBEC3G tương tác với nhau đã được xác định và con đường thoái giáng nội bào của phức hợp APOBEC3G-*vif* cũng đã được tìm ra. Các chất ức chế đặc hiệu ngăn cản sự tương tác giữa *vif* và APOBEC3G hoặc can thiệp vào sự thoái giáng nội bào của APOBEC3G có thể là những hướng điều trị mới trong tương lai. Về nguyên tắc, ngăn cản các cấu trúc của tế bào có thể gây một nguy cơ nhỏ rằng sự xuất hiện đề kháng sẽ làm mất hiệu quả của thuốc kháng virus. Vì vậy, các hướng nhằm vào *vif* và APOBEC3G là các hướng điều trị mới rất thú vị.

## ***Chu trình nhân bản của HIV***

### **Sự xâm nhập của HIV**

#### *CD4 thụ thể chính của HIV*

CD4 là một glycoprotein đơn phân 58kDa có trên bề mặt của 60% các tế bào lympho T, trên các tế bào tiền thân của lympho bào T trong tủy xương và tuyến ức và trên các tế bào mono và đại thực bào, bạch cầu ái toan, tế bào có nhánh (dendritic cell) và các tế bào thần kinh đệm (microglial cell). Phần ngoài màng của CD4 trên tế bào T chứa 370 amino acid; phần kỵ nước xuyên màng chứa 25 amino acid và phần trong bào tương chứa 38 amino acid. Trong phần ngoài màng của CD4, 4 vùng D1-D4 đã được xác định và đại diện cho các vùng giống immunoglobulin (immunoglobulin-like domains). Các gốc trong vùng V2 của CD4 (amino acids 40-55) rất quan trọng để gp120 gắn vào CD4 và vùng này trùng với phần của CD4 nơi các phân tử gắn tự nhiên, phân tử HLA lớp II, gắn vào.

Phân tử CD4, thụ thể chính của HIV-1, HIV-2 và SIV, đã được mô tả từ năm 1984 (Dalglish 1984, Klatzmann 1984). Sự xác định vị trí gắn gp120 trên CD4 của tế bào T CD4 đã khởi động các cố gắng sử dụng phân tử CD4 hòa tan (sCD4) để trung hòa virus trong cơ thể bệnh nhân với mục đích ngăn virus lan rộng (Schooley 1990). Trong những năm gần đây, ý tưởng ngăn cản (che phủ) CD4 để HIV không thể gắn vào được đã gây lại hứng thú cho các nghiên cứu. PRO542 là một protein gắn CD4-IgG2 được tạo bằng công nghệ gen với khả năng ức chế nhân bản virus in vitro và có tác dụng kháng virus rất tốt ở những bệnh nhân có tải lượng virus cao và đã được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng (Olson 2004).

CD4 gắn vào phức hợp thụ thể tế bào T (TCR) trên tế bào T CD4 và gắn với phân tử HLA lớp II trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Sự gắn kết của gp120 vào CD4 không chỉ là một bước quan trọng để virus xâm nhập mà còn ảnh hưởng tới các con đường tín hiệu nội bào và thúc đẩy apoptosis của tế bào T CD4 (Banda 1992).

Hơn nữa, các kháng thể đơn dòng kháng CD4 kích thích tạo ra các epitope (CD4i) để gắn vào gp120 của các virus không phụ thuộc CD4. Kết quả này cho thấy gp120 của các virus không phụ thuộc CD4 bộc lộ các vùng cần thiết để nhận ra và gắn vào các đồng thụ thể và do đó việc gắn vào CD4 không còn là điều kiện bắt buộc đối với các virus đó nữa. Các virus không phụ thuộc CD4 rất dễ trung hòa bằng huyết thanh của các bệnh nhân nhiễm HIV, cho thấy đáp ứng miễn dịch được chọn lọc với các virus không phụ thuộc CD4 (Edwards 2001).

#### *Các thụ thể chemokine là đồng thụ thể cho sự xâm nhập của HIV*

Các thực nghiệm trên các tế bào không phải tế bào người được cấy truyền CD4 cho thấy sự xuất hiện của CD4 trên màng tế bào không phải tế bào người là không đủ để HIV xâm nhập. Do đó, phải có một đồng thụ thể để virus xâm nhập. Mặt khác, một số chủng HIV-1 trong phòng xét nghiệm cũng như các chủng HIV-2 và SIV có khả năng xâm nhập tế bào người mà không phụ thuộc vào CD4. Một mốc quan trọng trong quá trình tìm hiểu sự xâm nhập của HIV-1 là kết quả mà Cocchi và cộng sự thu được năm 1995. Các tế bào T CD8 từ bệnh nhân nhiễm HIV có khả năng ức chế nhân bản virus khi nuôi cấy cùng với các tế bào T CD4 tự thân (autologous) hoặc từ người khác (allogenic) nhiễm HIV, và điều này không phụ thuộc vào hoạt động gây độc tế bào của chúng (Levy 1996). Cocchi đã xác định được các chemokine MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  và Rantes ở bề mặt của các tế bào T CD8 lấy từ bệnh nhân HIV và chứng minh được rằng các chemokine này có thể ức chế nhân bản virus (đối với một số chủng virus) theo một cơ chế phụ thuộc liều lượng (Cocchi 1995). MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  và Rantes là phân tử gắn kết của thụ thể chemokine CCR5, và vài tháng sau, các nhóm nghiên cứu khác cũng chứng minh được CCR5 là một đồng thụ thể cần thiết cho các chủng HIV-1 ái tính với tế bào mono (M-tropic) (Deng 1996, Doranz 1996, Dragic 1998). Trước đó, thụ thể chemokine CXCR4 (fusin) đã được mô tả là đồng thụ thể cho các chủng virus ái tính với tế bào T (T-tropic) (Feng 1996). Các chủng HIV-1 M-tropic là các virus dễ lây nhiễm cho đại thực bào, không thể nhiễm vào các dòng tế bào T (tức là các tế bào T bất tử) nhưng có thể dễ dàng nhiễm vào các tế bào T nguyên thủy (primary) ở máu ngoại vi. Ngược lại, các virus T-tropic dễ lây nhiễm các dòng tế bào T, phát triển kém trong đại thực bào nhưng cũng dễ nhiễm và các tế bào T nguyên thủy ở máu ngoại vi. Vì vậy, cả chủng M-tropic lẫn T-tropic

đều dễ dàng nhiễm vào các tế bào T nguyên thủy không bất tử (primary human non-immortalized T-cells).

Các chemokines (“**Chemotactic cytokines**”) và các thụ thể của chúng đã được mô tả từ lâu với vai trò kích thích di cư (“hóa ứng động”) của bạch cầu và kích thích các hoạt động tiền viêm của bạch cầu. Các chemokine là các protein chứa 68-120 amino acid phụ thuộc vào cấu trúc các motif cystein của chúng và có thể chia thành C-X-C ( $\alpha$ -chemokines), C-C ( $\beta$ -chemokines) và C-chemokines. Các chemokine có mức độ tương đồng về cấu trúc rất cao và có thể sử dụng chung các thụ thể. Các thụ thể chemokine thuộc vào nhóm các thụ thể có 7 vùng xuyên màng gắn với các G-protein nội bào.

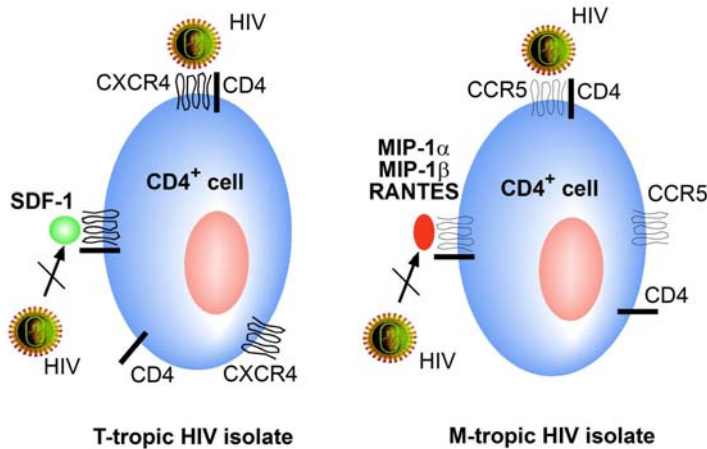
SDF-1 (“stromal cell-derived factor 1”) được xác định là chất gắn tự nhiên của CXCR4 và có thể ức chế sự xâm nhập của HIV-1 T-tropic vào tế bào T CD4 hoạt hóa. Rantes (“regulated upon activation T cell expressed and secreted”), MIP-1 $\alpha$  (“macrophage inhibitory protein”) và MIP-1 $\beta$  là các chất gắn tự nhiên của CCR5 và có thể ức chế sự xâm nhập của HIV-1 M-tropic vào tế bào T. Mô hình đơn giản được mô tả trong Hình 4: các chủng HIV-1 T-tropic chủ yếu nhiễm vào các tế bào T CD4 ngoại vi đã hoạt hóa và sử dụng CXCR4 để xâm nhập tế bào đích. Các chủng M-tropic có thể nhiễm vào tế bào T CD4, tế bào mono và đại thực bào và sử dụng CCR5 và CD4 để xâm nhập.

Tương tác giữa gp120 và các thụ thể của tế bào nay đã được hiểu rõ hơn. Gp120 gắn vào một số epitope nhất định của CD4. Hiện tượng này gây ra thay đổi cấu trúc của gp120, từ đó tạo thuận lợi cho tương tác giữa vòng V3 của gp120 với đồng thụ thể tương ứng. Hòa màng chỉ thực hiện được khi có hiện tượng gắn đồng thụ thể gp120. gp41 là phần xuyên màng của glycoprotein vỏ gp160 và gp41 có vai trò quan trọng trong sự hòa màng của virus và màng tế bào vật chủ. Tương tự như hemagglutinin của cúm, sau khi gp120 gắn vào CD4, có sự thay đổi cấu trúc của gp41 khiến gp41 có thể đưa đầu tận kỵ nước NH<sub>2</sub> vào màng tế bào đích. Gp41 đã được so sánh như một “bẫy chuột” và các phân tích tinh thể cấu trúc gp41 đã khẳng định điều này (Chan 1997). Việc xác định được các amino acid cần thiết cho quá trình này đã được sử dụng để tổng hợp các peptide có khả năng gắn với gp41 ở những domain quan trọng gây thay đổi cấu trúc, từ đó ức chế hòa màng.

T-20 là phân tử đầu tiên trong các peptide gắn với gp41 được thử nghiệm lâm sàng để ức chế virus nhân bản (xem chương HAART).

Sử dụng các dòng tế bào được lây nhiễm, ngoài CCR5 và CXCR4, các thụ thể chemokine khác như CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 (“Bonzo”), Gpr 15 (“Bob”), Gpr 1, APJ và

ChemR23 đã được xác định và được một số chủng HIV nhất định sử dụng để xâm nhập tế bào (Deng 1997, Liao 1997). APJ có thể là một đồng thụ thể quan trọng trong hệ thần kinh. Mặc dù số lượng các đồng thụ thể nhiều như vậy, CCR5 và CXCR4 vẫn là các đồng thụ thể quan trọng nhất của HIV-1.



Hình 4: Ưc chế xâm nhập của virus sử dụng CCR5 (ái tính mono) và sử dụng CXCR4 (ái tính tế bào T) bằng các chất gắn tự nhiên của các đồng thụ thể chemokine CCR5 và CXCR4.

Tầm quan trọng của CCR5 với tư cách là đồng thụ thể của các virus M-tropic được nhấn mạnh bởi một số nghiên cứu khác. Đa số những người có thiếu hụt gen CCR5 đều không nhiễm HIV-1 (Liu 1996). Các thực nghiệm in vitro cho thấy tế bào lympho từ những người này đề kháng với HIV-1 M-tropic nhưng vẫn có thể nhiễm HIV-1 T-tropic. Các lympho bào đó không có CCR5 trên màng và có hiện tượng mất đoạn 32 cặp base của gen CCR5. Trên toàn thế giới thì chỉ có một vài bệnh nhân được xác định là nhiễm HIV-1 mặc dù mất đoạn CCR5 đồng hợp tử. Tất cả các bệnh nhân này đều nhiễm chủng HIV-1 sử dụng CXCR4. Trong các nghiên cứu dịch tễ, tần số mất một allele của gen CCR5 là 10-20% trong số người da trắng, đặc biệt là những người có nguồn gốc Bắc Âu. Tần số đồng hợp tử chỉ khoảng 1% (Dean 1996). Nghiên cứu ở châu Phi hoặc châu Á không tìm thấy hiện tượng mất đoạn 32 cặp base của CCR5, chứng tỏ đột biến này xảy ra sau quá trình phân chia của các quần thể đó trong tiến trình tiến hóa.

Những người dị hợp tử mất đoạn 32 cặp base của gen CCR5 ít bộc lộ CCR5 trên màng tế bào và thường gặp trong các nhóm thuần tập những người mà bệnh không tiến triển (long-term non-progressors) (Dean 1996). Ngoài ra, ở những người dị hợp tử mất đoạn 32 cặp base của

gen CCR5 và nhiễm HIV, quá trình tiến triển đến AIDS chậm hơn, đáp ứng với HAART tốt hơn và tỷ lệ mắc u lympho giảm.

Ngoài mất đoạn CCR5, một số các đa hình khác về kiểu gen ở thụ thể chemokine (CCR2) hoặc các kích thích tố của chúng (CCR5) cũng đã được mô tả. Dựa trên tỷ lệ gặp các đa hình này trong các nhóm thuần tập, người ta thấy chúng có liên quan tới diễn biến xấu đi hay thuận lợi hơn của bệnh, tùy thuộc từng loại đa hình (Anzala 1998, Winkler 1998).

Ở bệnh nhân có diễn biến nhanh (CD4 giảm nhanh), thường phân lập được virus sử dụng CXCR4 làm đồng thụ thể chiếm ưu thế, khác hẳn với bệnh nhân có CD4 ổn định.

Sự bộc lộ các đồng thụ thể trên tế bào T CD4 phụ thuộc mức hoạt hóa của chúng. CXCR4 chủ yếu bộc lộ trên tế bào T nguyên bản (naïve), còn CCR4 bộc lộ trên các tế bào T đã hoạt hóa và tế bào T hiệu lực/nhớ (activated and effector/memory T-cells). Trong giai đoạn sớm của nhiễm HIV, chủ yếu phát hiện được các chủng M-tropic. Điều thú vị là các chủng HIV-1 M-tropic được ưu tiên lây truyền cho dù “người nhận” mang chủ yếu các chủng T-tropic. Hiện còn chưa rõ liệu sự ưu thế “in vivo” này của các chủng M-tropic là do sự chọn lọc vận chuyển virus M-tropic bởi các tế bào nhánh (dendritic cell) dưới niêm mạc hay do hệ thống cytokine/chemokine tại chỗ thuận lợi hơn cho virus M-tropic nhân bản. Nghiên cứu gần đây của Cheng Meyer et al. cho thấy khi so sánh với các virus T-tropic, các virus HIV-1 M-tropic có thể “trón” hệ miễn dịch dễ dàng hơn bằng cách nhân bản trong đại thực bào, do đó chúng có lợi thế hơn trong cơ thể người nhiễm

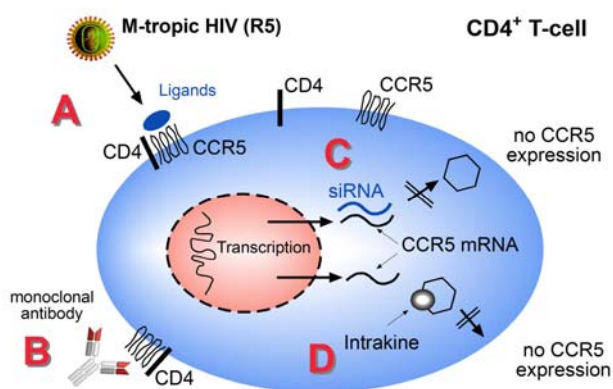
Vì thế, ngăn chặn CCR5 có thể là một đích điều trị rất hứa hẹn (Hình 5). Trong các thực nghiệm, các kháng thể đơn dòng kháng CCR5 (2D7 và các kháng thể khác) có thể ngăn sự xâm nhập của các virus dùng CCR5 vào tế bào CD4 và đại thực bào. Các chất tổng hợp ức chế CCR5 đã được chế tạo và các nghiên cứu lâm sàng ban đầu đã cho thấy tải lượng virus giảm đáng kể. Các nghiên cứu in vitro cũng như các thực nghiệm trên chuột SCID cho thấy ngăn chặn các chủng dùng CCR5 có thể làm thay đổi ái tính của chúng sang sử dụng CXCR4.

Các phân tử ức chế như T22, ALX40-4C hay AMD3100 có khả năng ức chế CXCR4 và cũng đang được thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng (xem chương HAART). Các chất ức chế CCR5 khác cũng đã được sử dụng làm chất diệt virus tại niêm mạc khi thí nghiệm trên khỉ và có thể là một phương pháp dự phòng trong tương lai (Veazey 2005).

Các chiến lược đang được đề ra để thay đổi sự bộc lộ các thụ thể chemokine. Các intrakine là chemokine trong bào tương và có thể bắt và gắn với các thụ thể tương ứng của chúng trên



đường di chuyển ra màng tế bào (Chen 1997). “Short interfering RNA” (siRNA) là các phân tử mới có khả năng bất hoạt chọn lọc một số gen đích. RNA chuỗi kép được tách ra bởi enzyme dicer-1 thành 2 mảnh nhỏ (“21-23mers”). Các oligomer này có thể gắn vào các chuỗi RNA dài hơn mà các chuỗi này sau đó sẽ bị thoái giáng. Chiến lược này đang được áp dụng ở thực vật và sử dụng hoạt tính kháng virus của nó. Sử dụng siRNA kháng CCR5 có thể ngăn sự bộc lộ CCR5 in vitro.



Hình 5: Các chiến lược ngăn cản nhiễm HIV CCR5-tropic. Bao phủ CCR5 trên màng tế bào bằng các chất gắn không đặc hiệu (non-agonistic ligands) (A) hoặc các kháng thể đơn dòng (B). Một cách khác là giảm bộc lộ CCR5 trên màng tế bào bằng siRNA hoặc intrakine. Xem phần diễn giải ở trên.

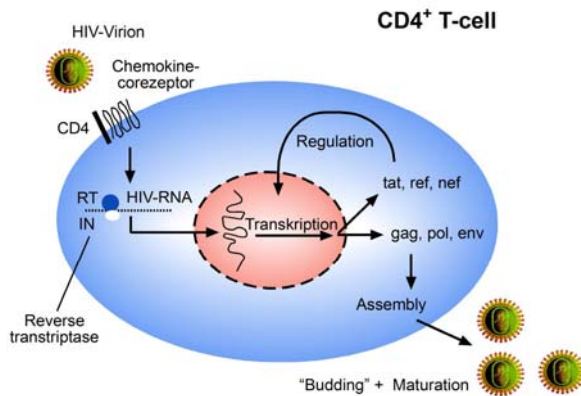
Mặc dù sử dụng các thuốc ngăn cản thụ thể chemokine là một hướng điều trị có triển vọng, vẫn còn nhiều câu hỏi chưa được trả lời. Từ mô hình thực nghiệm trên chuột (knockout mice) cho thấy việc mất CXCR4 hoặc SDF-1 gắn liền với các thiếu hụt nghiêm trọng về sinh máu và phát triển của não (Zou 1997). Hiện vẫn chưa rõ liệu ngăn cản (che phủ - blockade) CXCR4 ở trẻ sơ sinh hoặc người lớn có gây ảnh hưởng tới các cơ quan khác hay không.

### Các sự kiện sau khi hòa màng

Sau khi hòa màng, nhân của virus được “thoát vỏ” và xâm nhập vào bào tương của tế bào đích. Những “sự kiện sớm” này gần đây đã được nghiên cứu kỹ hơn. HIV có thể xâm nhập lympho bào của khỉ rhesus nhưng nhân bản bị dừng lại trước khi hoặc ở đầu giai đoạn sao chép ngược. Sự ngăn cản nội bào này do một yếu tố của tế bào điều phối, đó là TRIM5 $\alpha$ , một thành phần của các thể bào tương mà chức năng chính còn chưa rõ. TRIM5 $\alpha$  của các loài khác nhau ức chế các loại retrovirus khác nhau. Ví dụ, TRIM5 $\alpha$  từ khỉ rhesus macaque (TRIM5 $\alpha_{rh}$ ) ức chế nhân bản của HIV mạnh hơn so với TRIM5 $\alpha$  của người, trong khi SIV

kém nhạy cảm hơn so với cả hai loại TRIM5 $\alpha$ , điều này một phần giải thích tính đặc hiệu loài của HIV đối với tế bào người (Stremlau 2004). TRIM5 $\alpha$  ở tế bào người hoặc các loài linh trưởng không phải người có khả năng ức chế nhân bản các loại lentivirus khác và trở thành một yếu tố đề kháng tế bào mới mà ý nghĩa sinh học còn chưa được khám phá đầy đủ. Hiện chưa biết chính xác bằng cách nào TRIM5 $\alpha$  ngăn cản sao chép ngược và người ta đưa ra giả thuyết TRIM5 $\alpha$  ngăn cản các protein capsid của virus khiến chúng không ly giải được.

Sự xâm nhập của HIV-1 vào các tế bào T “im lặng” (không hoạt động) cũng tương tự sự xâm nhập vào các tế bào T đã hoạt hóa, nhưng tổng hợp HIV-1 DNA trong tế bào im lặng thì không được hoàn thành (Zack 1990). Quá trình chuyển đổi từ RNA thành DNA tiền virus (proviral DNA) do men sao chép ngược thực hiện được tiến hành trong bào tương của tế bào đích và là một bước quan trọng trong chu kỳ nhân bản của virus (Hình 6). Ngăn cản RT bằng thuốc ức chế nucleoside như zidovudine là nỗ lực đầu tiên để ức chế HIV-1 nhân bản trong tế bào của bệnh nhân nhiễm HIV-1.



Hình 6: Vòng đời của HIV.

Quá trình sao chép ngược xảy ra qua nhiều bước. Sau khi gắn vào các đoạn môi tRNA, sự tổng hợp DNA tiền virus (proviral DNA) bắt đầu từ PBS (“primer binding site” hay vị trí gắn môi) của chuỗi âm (minus-strand) và kéo dài tới vùng lặp 5’ (một đoạn R/U5 DNA). Bước tiếp theo là thoái giáng RNA trên PBS bằng men RNAase H của virus và một “khuôn chuyển” (“template switch”) của R/U5 DNA bằng lại chuỗi R tại đầu tận 3’ của RNA. Đến đây thì sự kéo dài proviral DNA tới đủ chiều dài đã hoàn thành cùng với thoái giáng của tRNA. Quá trình sao chép ngược tạo ra HIV DNA chuỗi kép với các vùng LTR (“long terminal repeats” hay “các đoạn lặp tận”) tại mỗi đầu.

HIV-1 xâm nhập các tế bào T không hoạt động và sao chép ngược khiến các proviral DNA không tích hợp được tích lũy với số lượng lớn. Tuy nhiên, sự hoạt hóa của tế bào là cần thiết để proviral DNA được tích hợp vào bộ gen của tế bào vật chủ sau khi phức hợp tiền tích hợp được vận chuyển vào nhân. Tế bào có thể được hoạt hóa in vitro sau khi kích thích bằng các kháng nguyên hoặc mitogen. Sự hoạt hóa in vivo của hệ miễn dịch xảy ra khi tiếp xúc với kháng nguyên hoặc tiêm vacxin hoặc trong khi có nhiễm trùng cơ hội. Ngoài ra, có nhiều bằng chứng cho thấy gp120 của HIV-1 có thể kích hoạt các tế bào nhiễm để tăng cường tích hợp. Ngoài tế bào mono, đại thực bào và các tế bào đệm nhỏ (microglial cell), các tế bào T không hoạt động nhiễm virus dưới dạng tiềm tàng (DNA của virus chưa tích hợp) chính là nguồn chứa HIV-1 lâu dài (Chun 1997). Để DNA tiền virus tích hợp được thì men integrase là rất cần thiết. Men này được bảo tồn giữa các chủng HIV-1 khác nhau được phân lập trên lâm sàng và ức chế integrase đã được thử nghiệm thành công (MK-0518, GS-9137) và được cấp phép điều trị HIV (Lataillade 2006).

Do diễn biến của tự nhiên của HIV-1 đặc trưng bởi hiện tượng nhân bản liên tục của virus trong các tế bào T CD4 hoạt hóa, hiện tượng virus tiềm tàng trong các tế bào T CD4 không hoạt hóa là một hiện tượng ngẫu nhiên và có lẽ không quan trọng trong quá bệnh sinh của HIV. Lượng tiền virus tiềm tàng trong các tế bào T CD4 không hoạt động này tuy nhỏ nhưng có vai trò quan trọng đối với các bệnh nhân điều trị HAART do các thuốc kháng virus không thể tác động đến các tiền virus không nhân bản và virus sẽ tồn tại trong các tế bào đó và nếu ngừng thuốc, chúng có thể nhân bản tạo các chu kỳ nhiễm virus mới. Vì thế, chính các nguồn virus tiềm tàng này khiến HAART không thể loại bỏ hoàn toàn virus khỏi người nhiễm.

Cho tới nay vẫn chưa rõ tại sao HIV nhân bản rất kém trong các tế bào T CD4 không hoạt động. Protein Murr1 của tế bào tham gia chuyển hóa đồng và có khả năng ức chế HIV nhân bản trong các tế bào T CD4 chưa bị kích thích. Murr1 được phát hiện chủ yếu trong các tế bào T CD4 không hoạt động và ảnh hưởng tới sự hoạt hóa các yếu tố sao mã NF $\kappa$ B bằng cách ức chế sự thoái giáng I $\kappa$ B $\alpha$ . I $\kappa$ B $\alpha$  ngăn NF $\kappa$ B di chuyển vào nhân, đặc biệt sau khi hoạt hóa bằng cytokine (ví dụ TNF $\alpha$ ). Do vùng LTR của HIV có nhiều vị trí cho NF $\kappa$ B, khi NF $\kappa$ B bị ngăn cản không di chuyển vào nhân, sự nhân bản của HIV sẽ bị ức chế. Khi ức chế murr-1 bởi các siRNA, HIV sẽ nhân bản trong các tế bào T CD4 không hoạt động (Ganesh 2003). Sự duy trì HIV trong các tế bào T CD4 không hoạt động và các tế bào khác có lẽ là một trong các lý do chính khiến không thể loại bỏ hoàn toàn HIV. Nếu muốn có một ngày nào đó điều

này thành hiện thực, sẽ phải cần kiến thức chi tiết về sự hình thành các nguồn tế bào chứa HIV và làm thế nào tiêu diệt chúng để đưa ra các chiến lược thích hợp.

Các yếu tố sao chép của tế bào như NF $\kappa$ B còn có thể gắn vào các vùng LTR. Sau khi được kích thích bởi mitogen hoặc cytokine, NF $\kappa$ B được chuyển vào nhân nơi nó sẽ gắn với vùng LTR của HIV, nhờ đó khởi động sự sao chép của HIV. Quá trình sao chép lúc đầu tạo ra các protein điều hòa của HIV-1 như *tat* hoặc *rev*. *Tat* gắn vào các vị trí TAR (“transactivation response element” hay “phần tử đáp ứng sao chép”) ở điểm khởi đầu của HIV-1 RNA trong nhân và kích thích sự sao chép và tạo các bản sao RNA dài hơn. *Rev* hoạt hóa sự bộc lộ các gen cấu trúc và gen mã hóa cho các men và ức chế sự tạo các protein điều hòa, từ đó kích thích sự tạo ra các hạt virus hoàn chỉnh. Các protein mã hóa bởi *pol* và *gag* tạo ra nhân của hạt virus hoàn chỉnh; các sản phẩm của *env* tạo ra các nhú gp120 của vỏ virus. Các nhú gp120 của vỏ vốn ban đầu được tạo ra dưới dạng tiền chất gp160, sau đó bị protease cắt ra thành gp120 và gp41. Các protein gag cũng xuất phát từ các phân tử tiền chất lớn 53kD mà HIV protease cắt ra thành p24, p17, p9 và p7 *gag* protein. Sự cắt các phân tử tiền chất bằng HIV-1 protease là cần thiết để tạo ra các hạt virus hoàn chỉnh có khả năng lây nhiễm, và do đó protease trở thành một đích của điều trị. Sự hình thành các hạt virus mới là một quá trình tuần tự: nhân của virus mới được tạo ra từ HIV-1 RNA, protein gag và nhiều men của pol, sau đó được vận chuyển ra màng tế bào. Các phân tử tiền chất lớn được HIV-1 protease cắt thành từng mảnh nhỏ, khiến các hạt virus được nảy chồi qua màng tế bào. Trong quá trình nảy chồi, màng lipid của virus có thể tích hợp nhiều protein của tế bào vật chủ và được bổ sung thêm các phospholipid và cholesterol. Ngược lại với các tế bào T khi nảy chồi xảy ra ở màng tế bào và các hạt virus mới được giải phóng ra vùng ngoại bào, hiện tượng nảy chồi ở tế bào mono và đại thực bào gây ra tích lũy các virion trong các túi nội bào.

Sự nhân bản của retrovirus rất hay mắc lỗi và có tỷ lệ đột biến rất cao. Trung bình sao chép ngược gây ra 1-10 lỗi cho mỗi bộ gen và mỗi chu kỳ nhân bản. Các đột biến có thể tạo ra các chủng virus không có khả năng nhân bản. Nhưng các đột biến cũng có thể gây kháng thuốc nếu có áp lực chọn lọc của một số thuốc và ức chế virus không hoàn toàn.

Ngoài ra, sự nhân bản của virus rất năng động và quay vòng nhanh ở người nhiễm với tốc độ  $10^9$  hạt virus mới được tạo ra và thải đi mỗi ngày. Do đó, ở một bệnh nhân bất kỳ, do virus nhân bản nhanh và tỷ lệ đột biến cao, sẽ tồn tại nhiều biến thể của virus liên quan chặt chẽ với nhau tạo một “quần thể virus” và các biến thể này gọi là “quasispecies”. Áp lực chọn lọc

trên các đột biến có sẵn không chỉ gây ra bởi các thuốc mà còn bởi các thành phần của hệ miễn dịch như kháng thể trung hòa hoặc các tế bào T gây độc (CTL).

## ***HIV và hệ miễn dịch***

### **Vai trò của các tế bào trình diện kháng nguyên**

*Các tế bào có nhánh là tiền thân của các tế bào trình diện kháng nguyên*

Các tế bào có nhánh (dendritic cell), đại thực bào và các tế bào B là các tế bào trình diện kháng nguyên chính của hệ miễn dịch. Các tế bào có nhánh (DC) có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch đặc hiệu mạnh nhất và rất quan trọng với vai trò khởi động phản ứng miễn dịch đặc hiệu với từng loại kháng nguyên. Tiền thân của DC di cư từ tủy xương tới các cơ quan bạch huyết tiên phát và tới mô dưới niêm mạc của ruột, hệ sinh dục và hệ hô hấp. Chúng có khả năng bắt và xử lý các kháng nguyên hòa tan và di cư tới mô bạch huyết thứ phát nơi chúng hoạt hóa các tế bào T đặc hiệu cho từng kháng nguyên. Do DC có vai trò quan trọng trong miễn dịch, người ta ngày càng chú ý tới sử dụng tế bào có nhánh để kích thích hoặc tăng thêm các tế bào T đặc hiệu. DC từ các bệnh nhân HIV đã được lọc, ủ với các hạt virus HIV không hoạt động, không có khả năng lây nhiễm để tạo vaccin (Lu 2004).

DC đại diện cho một gia đình không đồng nhất gồm các tế bào với chức năng khác nhau và các dấu ấn khác nhau, tùy thuộc vi môi trường tại chỗ và giai đoạn trưởng thành. Các DC chưa trưởng thành có khả năng bắt và xử lý kháng nguyên lạ nhưng không có nhiều khả năng hoạt hóa tế bào T. Tuy nhiên, các DC đã trưởng thành có khả năng hoạt hóa miễn dịch rất mạnh. DC ở các mô và các tế bào Langerhans (các DC đặc hiệu ở da và niêm mạc) là các dạng chưa trưởng thành và có thể bắt kháng nguyên. Khi các tế bào nhánh đó đã bắt được kháng nguyên, chúng di cư tới tổ chức bạch huyết nơi chúng trở thành dạng trưởng thành. Virus có thể khiến các DC tạo ra một lượng đáng kể các IFN alpha với chức năng kháng virus bằng cách kích thích các thụ thể giống Toll (TLR) (Beignon 2005) từ đó kết nối miễn dịch tự nhiên với miễn dịch thu được.

Sự kích thích các lympho T CD8 và hiện tượng tạo ra các tế bào T gây độc đặc hiệu cho kháng nguyên (CTL) phụ thuộc vào sự trình diện một peptide cùng với các kháng nguyên MHC lớp I. DC có thể bị nhiễm virus, ví dụ virus cúm. Các protein của virus được tạo ra trong bào tương của tế bào, tương tự như các protein của tế bào, sau đó bị thoái giáng thành các peptide của virus và chuyển từ cytosol vào lưới nội sinh chất nơi chúng gắn vào kháng nguyên MHC lớp I. Các phức hợp peptide-MHC lớp I được chuyển ra bề mặt tế bào nhánh.

Khả năng trình diện kháng nguyên virus là tương đương cho dù DC bị nhiễm virus hay không. Có một cách khác là DC bắt kháng nguyên ngoại sinh để trình diện MHC lớp I (gọi là trình diện chéo) và cách này có thể liên quan đến cả DC truyền thống và DC dạng tương bào trong miễn dịch với HIV (Rawson 2007, Hoeffel 2007).

Số lượng các phức hợp kháng nguyên-MHC lớp I thường ít và phải được các dòng tế bào T nhận ra với tỷ lệ 1:100.000 hoặc ít hơn. Các thụ thể tế bào T (TCR) chỉ có ái tính gắn rất thấp (1 mM hoặc ít hơn). Mật độ cao của các phân tử đồng kích thích trên màng của DC sẽ tăng cường sự tương tác giữa TCR và phức hợp MHC-peptide khiến tạo ra đủ tín hiệu để tăng sinh tế bào T. Các tế bào nhiễm virus hoặc các tế bào ung thư thường không có các phân tử đồng kích thích và do đó không có khả năng gây mở rộng các tế bào hiệu lực. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của hệ thống các tế bào trình diện kháng nguyên đặc hiệu, tức là các DC để kích thích các tế bào T tăng sinh và mở rộng.

#### *Sự tương tác giữa các tế bào có nhánh và tế bào B/T*

Các lympho bào B và T là các tế bào hiệu lực chính của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên. Tuy nhiên, chức năng của chúng chịu sự chi phối của các tế bào có nhánh (DC). DC có khả năng bắt giữ kháng nguyên ở ngoại vi. Các kháng nguyên đó được xử lý và trình diện trên màng tế bào cùng với các phân tử đồng kích thích khác để hoạt hóa tế bào T. Các tế bào B có thể nhận biết kháng nguyên sau khi gắn vào thụ thể tế bào B. Sự nhận biết kháng nguyên của tế bào T cần phải có xử lý và trình diện các peptide kháng nguyên từ trước do DC thực hiện. Các tế bào T có các thụ thể tế bào T (TCR) khác nhau có thể gắn với các phức hợp peptide-MHC lớp I trên màng tế bào có nhánh để hoạt hóa tế bào T CD8 hoặc phức hợp peptide-MHC lớp II để hoạt hóa tế bào T CD4. Khả năng hoạt hóa tế bào T của DC còn phụ thuộc vào các cytokine kích thích như IL-12 (một cytokine chính để tạo ra và hoạt hóa các tế bào  $T_H1$  và các tế bào diệt tự nhiên).

Chỉ một số ít DC và lượng nhỏ kháng nguyên là đủ để gây ra một đáp ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên rất mạnh, chứng tỏ năng lực kích thích miễn dịch của DC. Sự bộc lộ các phân tử kết dính và lectin, ví dụ DC-SIGN, giúp gắn DC và tế bào T và tạo thuận lợi cho sự gắn vào thụ thể tế bào T. DC-SIGN là một lectin type C có khả năng gắn vào các lentivirus như SIV và HIV-1, HIV-2 thông qua tương tác của gp120 với carbohydrate (Geijtenbeek 2000). Mycobacteria và virus Dengue cũng có thể gắn với DC-SIGN. Các nghiên cứu hóa mô miễn dịch in vivo cho thấy sự bộc lộ DC-SIGN trên các tế bào DC dưới niêm mạc và trong da, cho thấy vai trò của DC-SIGN trong lây truyền dọc HIV. Sự bộc lộ DC-SIGN làm tăng lây truyền

HIV vào tế bào T và cho phép sử dụng các đồng thụ thể nếu sự bộc lộ của chúng bị hạn chế. Do đó DC-SIGN có lẽ là một cơ chế theo đó DC bắt giữ HIV-1 ở niêm mạc. Sau đó DC chuyển virus tới mô bạch huyết nơi HIV-1 nhiễm vào các tế bào T CD4.

### **Mô bạch huyết là nơi virus nhân bản**

Sự nhân bản virus trong mô bạch huyết rất mạnh trong giai đoạn sớm của bệnh (Embretson 2003, Pantaleo 1993).

Trong thời kỳ đầu của nhiễm HIV-1, có một lượng virus rất lớn phóng vào huyết tương, sau đó là hiện tượng giảm tải lượng virus. Trong thời gian này, có một đáp ứng rất mạnh của tế bào T gây độc đặc hiệu cho HIV-1, gây giảm tải lượng virus ở phần lớn bệnh nhân. Các hạt virus (virion) bị bắt trong các hệ thống tế bào nhánh có nang (follicular dendritic cell (FDC) network) tại mô bạch huyết. Các đại thực bào, tế bào T CD4 hoạt hóa và chưa hoạt hóa là các đích chính của virus. Các ổ chứa virus lâu dài, chủ yếu là trong các đại thực bào và tế bào T CD4 nhiễm virus tiềm tàng, được tạo ra trong giai đoạn sớm này và trở thành trở ngại chính trong việc xóa sổ hoàn toàn virus. Trong toàn bộ quá trình diễn biến của bệnh, mô bạch huyết là địa điểm chính cho virus nhân bản. Số lượng các tế bào chứa DNA tiền virus trong mô bạch huyết cao gấp 5-10 lần so với máu ngoại vi và mức độ nhân bản của virus trong mô bạch huyết cao gấp 10-100 lần.

Sau khi HIV-1 xâm nhập tế bào T CD4 chưa hoạt hóa và sau khi hoàn thành sao chép ngược, bộ gen của virus lúc này là DNA tiền virus chưa tích hợp. Các thực nghiệm cho thấy HIV-1 ưu tiên tích hợp vào các gen hoạt động (“điểm nóng”) (Schroder 2002). Sự hoạt hóa các tế bào T CD4 là điều kiện cần để HIV DNA tích hợp vào bộ gen của vật chủ và do đó là điều kiện để tổng hợp ra virus mới. Sự tương tác giữa tế bào T CD4 và tế bào trình diện kháng nguyên, sự xuất hiện các virion trên bề mặt FDC và lượng lớn các cytokine viêm được tạo ra (IL-1, IL-6 hoặc TNF $\alpha$ ) sẽ kích thích sự nhân bản virus trong các tế bào mới nhiễm và tăng cường nhân bản virus trong các tế bào đang sản sinh ra virus. Cần lưu ý rằng cả IL-1 và TNF $\alpha$  đều kích thích NF $\kappa$ B, chất này gắn vào HIV-1 LTR để thúc đẩy quá trình tạo ra các tiền virus. Tầm quan trọng của sự hoạt hóa tế bào T CD4 do kháng nguyên được nhấn mạnh trong một số nghiên cứu in vivo và in vitro với hiện tượng tăng nhân bản virus khi tiêm vaccin cúm, uốn ván hay nhiễm vi khuẩn lao (O’Brian 1995). Mặc dù lợi ích lâm sàng của việc tiêm chủng một số loại vaccin chống lại các mầm bệnh hay gặp (như cúm hay uốn ván) ở bệnh nhân nhiễm HIV là đáng chú ý hơn nhiều so với nguy cơ tăng VL tạm thời, các

nghiên cứu trên cũng cho thấy trong mọi tình huống khi hệ miễn dịch được hoạt hóa sẽ xảy ra tình trạng tăng nhân bản virus.

Bệnh nhân đang điều trị HAART có số tế bào T CD4 nhiễm virus giảm đáng kể trong các mô bạch huyết (Tenner-Racz 1998). Tuy nhiên, ở mọi bệnh nhân vẫn còn tồn tại các tế bào T yên lặng mang virus mặc dù virus trong huyết tương đã được ức chế thành công. Chính các tế bào tiềm tàng này là nguồn tạo ra các chu kỳ nhân bản mới của virus nếu ngừng thuốc kháng virus. Ngoài ra cũng đã có báo cáo về sự tồn tại kéo dài của các protein cấu trúc của HIV trong các trung tâm mầm của hạch bạch huyết ở bệnh nhân điều trị HAART cho dù không phát hiện được sự nhân bản của virus (Popovic 2005).

Trong quá trình diễn biến tự nhiên của nhiễm HIV-1, số lượng tế bào T CD4 giảm dần dần trong khi lượng virus huyết tương tăng. Nếu tiếp tục phân tích cấu trúc các mô bạch huyết, sẽ thấy tiến triển của bệnh được biểu hiện bằng sự phá hủy cấu trúc mô bạch huyết và giảm sự bắt giữ virus. Nhiều nghiên cứu mô miễn dịch học cho thấy vùng cận vỏ hạch là nơi sự nhân bản của virus được khởi đầu (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Hiện tượng các tế bào T CD4 xung quanh nhiễm virus, cũng như hiện tượng hoạt hóa tế bào T bởi DC dẫn tới HIV-1 được phát tán rộng trong môi trường bạch huyết. Tương tự như nhiễm SIV ở rhesus macaques, nhiễm HIV ở bất cứ giai đoạn nào cũng đi đôi với hiện tượng ưu tiên nhân bản virus và phá hủy tế bào T CD4 ở niêm mạc ruột và vùng dưới niêm mạc nhiều hơn so với ở hạch (Brenchley 2004, Mehndru 2004). Điều này có lẽ là do khi so sánh với quần thể hỗn hợp các tế bào T CD4 ở hạch lympho, ruột là nơi có nhiều các tế bào T CD4 nhớ bộc lộ CCR5 (CCR5-expressing effector memory CD4+ T-cells), một đích lý tưởng cho HIV nhân bản. Một số nghiên cứu đã thấy rằng trong giai đoạn nhiễm virus cấp, hiện tượng giảm các tế bào nhớ mang CD4 và CCR5 (CD4+CCR5+ memory cells) ở mô bạch huyết của niêm mạc là một dấu hiệu của cả nhiễm HIV và SIV. Trong giai đoạn sớm của nhiễm SIV, tới 60% số các tế bào T CD4 trong niêm mạc ruột non đều bộc lộ RNA của virus. Phần lớn các tế bào này bị phá hủy bởi các cơ chế trực tiếp và gián tiếp trong một vài ngày. Sự tiến triển tiếp theo của bệnh có lẽ phụ thuộc chủ yếu vào khả năng phục hồi các tế bào nhớ trong mô bạch huyết của niêm mạc. Một số tác giả cho rằng việc điều trị HAART sớm trong giai đoạn nhiễm HIV cấp là cần thiết để hạn chế sự phá hủy lâu dài của hệ miễn dịch.

Sự hoạt hóa mạn tính của hệ miễn dịch là nền tảng của nhiễm HIV tiến triển và dự báo kết cục của bệnh. Hoạt hóa miễn dịch ở mức cao và apoptosis của tế bào T đều không có ở các loài linh trưởng nhiễm SIV không gây bệnh. Gần đây, người ta báo cáo các allele nef của phần



lớn các lentivirus ở linh trưởng, bao gồm HIV-2, điều hòa ngược TCR-CD3 từ các tế bào T nhiễm, từ đó ngăn chặn các đáp ứng của chúng với các kích thích hoạt hóa (Schindler 2006). Ngược lại, các allele nef của HIV-1 và một số loại SIV có liên quan đều không thể điều hòa ngược TCR-CD3 và ức chế sự chết của tế bào. Do đó, ức chế hoạt hóa tế bào T do nef là đặc điểm quan trọng của các lentivirus nhằm duy trì sự tồn tại của virus khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ vẫn toàn vẹn. Ngoài ra, các nghiên cứu cho thấy các sản phẩm lưu hành của vi sinh vật, có nguồn gốc từ đường tiêu hóa là căn nguyên gây hoạt hóa miễn dịch toàn thân khi nhiễm HIV (Brenchley 2006). Các tác giả cho rằng tăng các lipopolysaccharide có tác dụng hoạt hóa sinh học in vivo và có tương quan với sự hoạt hóa đáp ứng miễn dịch tự nhiên và thu được. Liệu pháp điều trị kháng virus có lẽ làm giảm một phần sự chuyển vị trí các vi sinh vật. Hơn nữa không có sự chuyển vị trí các vi sinh vật trong nhiễm SIV không gây bệnh ở khi sooty mangabey. Các dữ kiện này thiết lập một cơ chế hoạt hóa miễn dịch mạn tính trong hoàn cảnh niêm mạc đường tiêu hóa bị tổn thương và cung cấp các hướng mới cho các biện pháp điều trị có thể làm thay đổi diễn biến của nhiễm HIV cấp.

Các nghiên cứu gần đây cũng đánh giá tác động của nhiễm HIV lên tuyến ức và vai trò của hiện tượng này đối với quá trình giảm số lượng T CD4 và cân bằng nội môi. Người ta thấy rằng lượng T CD4 tạo ra từ tuyến ức cũng giảm đi khi nhiễm HIV, đặc biệt khi tuổi cao, và điều này là do các tăng sinh bất thường tế bào T trong tuyến ức theo một cơ chế còn chưa rõ vì các tế bào không bộc lộ CCR5 và không phải là đích của HIV (Mehandru 2004, Douek 2001).

### **Hệ HLA và đáp ứng miễn dịch với HIV**

Các tế bào T CD8 nhận ra kháng nguyên của chúng (peptide) khi có các phân tử HLA lớp I trên màng các tế bào trình diện kháng nguyên, trong khi các tế bào T CD4 cần các phân tử HLA lớp II. Sự hình thành đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với HIV sẽ phụ thuộc vào HLA của từng người.

Các tế bào trình diện kháng nguyên có thể gắn với các peptide của HIV theo nhiều cách trong phạm vi các “rãnh” của phân tử HLA lớp I. Do đó, các tế bào T CD8 có thể được hoạt hóa tối ưu, chưa tối ưu hoặc không được hoạt hóa. Khi theo dõi các nhóm thuần tập bệnh nhân nhiễm HIV-1, bao gồm bệnh nhân có tiến triển chậm và bệnh nhân tiến triển nhanh, người ta thấy có những hệ HLA tương ứng với từng kiểu tiến triển. Các nghiên cứu này cho rằng loại HLA có thể góp phần tạo ra diễn biến lành tính ở 40% số bệnh nhân có tiến triển chậm. Đồng hợp tử HLA Bw4 được coi là một yếu tố bảo vệ. Bệnh nhân dị hợp tử ở các locus của HLA lớp I có

tiến triển chậm hơn so với bệnh nhân đồng hợp tử ở các locus đó (Carrington 1999). Một nghiên cứu khởi điểm cho thấy HLA B14, B27, B51, B57 và C8 có liên quan tới tiến triển chậm của bệnh, trong khi HLA A23, B37 và B49 khiến tiến triển tới suy giảm miễn dịch nhanh hơn (Kaslow 1996). Mọi bệnh nhân có HLA B35 đều biểu hiện AIDS sau 8 năm nhiễm virus. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các cặp vợ chồng không cùng nhiễm HIV (“discordant couples”) có HLA lớp I không “hợp” nhau (“mismatch”) với tác dụng bảo vệ tránh lây qua đường tình dục khác giới (Lockett 2001).

Các nghiên cứu in vitro ở các bệnh nhân có HLA B57 cho thấy những bệnh nhân này đều mang CTL phụ thuộc HLA B57 chống lại peptide của HIV-1. Tuy nhiên, có thể việc phát hiện các allele HLA có tác dụng bảo vệ hoặc các peptide phụ thuộc HLA ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 có diễn biến lành tính không nhất thiết mang ý nghĩa các allele và peptide này có thể được dùng để chế tạo vaccin. Kaul và cộng sự đã cho thấy các tế bào T CD8 ở các phụ nữ châu Phi phổi nhiễm nhưng không nhiễm HIV-1 nhận ra các epitope khác so với tế bào T CD8 từ những phụ nữ nhiễm HIV-1 (Kaul 2001). Điều này chứng tỏ các epitope mà hệ miễn dịch chống lại trong quá trình nhiễm virus tự nhiên có thể khác với các epitope có tác dụng bảo vệ. Ngoài ra, các loại hình HLA còn ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch thu được và sự xuất hiện các đột biến “trốn thoát” của virus (Friedrich 2004, Leslie 2004). CTL từ các bệnh nhân có HLA B57 và B58 có thể “bắt” virus phải tạo ra các đột biến nhất định ở gag khiến virus có thể tránh được đáp ứng CTL. Tuy nhiên các đột biến này thường gây giảm khả năng nhân bản. Nếu các virus này được truyền cho một người khác với hệ HLA khác, virus có thể đột biến “ngược” để tạo kiểu gen gốc và duy trì được khả năng nhân bản như ban đầu. Các allele MHC tương tự, như ở trong các cặp sinh đôi cùng trứng, ít nhất trong giai đoạn sớm của nhiễm virus, dẫn tới tính đặc hiệu HIV của CTL (Draenert 2006).

Các kháng nguyên HLA lớp II rất quan trọng để hình thành đáp ứng T CD4 đặc hiệu với HIV-1. Rosenberg (1997) là người đầu tiên chứng minh được các bệnh nhân nhiễm HIV-1 có diễn biến chậm đều mang các tế bào CD4 đặc hiệu với virus mà các tế bào này có thể tăng sinh chống lại các kháng nguyên HIV-1. Sự xác định các allele HLA lớp II có tác dụng bảo vệ hay tác dụng không thuận lợi không được chú ý nhiều như các allele HLA lớp I. Các nhóm thuần tập trẻ em nhiễm từ mẹ và người lớn nhiễm HIV đã cho thấy tác dụng bảo vệ của HLA DR13 (Keet 1999).

Các thụ thể KIR (“Killer cell immunoglobulin like receptors”) đại diện cho các chất gắn có khả năng gắn vào kháng nguyên HLA lớp I và với chức năng hoạt hóa hay ức chế các thụ thể,

chúng điều hòa tình trạng hoạt hóa của tế bào diệt tự nhiên (NK). Các đa hình của gen KIR tương quan với tốc độ tiến triển nhanh hay chậm của HIV, đặc biệt khi phân tích cùng các đa hình của HLA lớp I (Fauci 2005, Martin 2007) chứng tỏ chức năng của tế bào NK trong miễn dịch với HIV. Trong quá trình nhiễm HIV, các tế bào diệt tự nhiên không chỉ bị giảm về số lượng mà còn giảm khả năng ly giải tế bào. Các kết quả nghiên cứu sơ bộ cho thấy số lượng tế bào NK thấp khiến bệnh tiến triển nhanh hơn.

Tóm lại, các đa hình về gen đã được xác định là có tác động lên diễn biến của bệnh. Tuy nhiên, chưa có lý do để khuyến cáo xét nghiệm thường quy từng bệnh nhân hoặc quyết định điều trị dựa trên các xét nghiệm gen.

### **Đáp ứng miễn dịch tế bào đặc hiệu chống HIV**

Các tế bào T gây độc (CTL) có khả năng nhận biết và loại bỏ các tế bào nhiễm virus. Một số nghiên cứu đã cho thấy rõ ràng vai trò quan trọng của CTL trong kiểm soát sự nhân bản của virus và ảnh hưởng tới diễn biến của bệnh. Tuy nhiên, còn ít bằng chứng để khẳng định CTL có vai trò chính bảo vệ lúc ban đầu.

Khi so sánh với các bệnh nhân nhiễm HIV-1 có tốc độ giảm CD4 nhanh, các bệnh nhân diễn biến chậm (“LTNP” = long-term non-progressors) có nhiều các tế bào tiền thân CTL đặc hiệu với HIV-1 hơn với tính đặc hiệu rất rộng với nhiều protein của virus. Khả năng của các allele HLA trong trình diện virus là khác nhau, và khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch cũng khác nhau, chứng tỏ tại sao một số allele HLA nhất định lại liên quan tới diễn biến nhanh hay chậm của bệnh (xem trên).

Người ta đã thấy một số bệnh nhân có đột biến “trốn thoát” CTL sau nhiều năm bệnh ổn định với đáp ứng CTL mạnh. Sự xuất hiện đột biến trốn thoát này khiến CD4 giảm nhanh, điều này chứng tỏ vai trò bảo vệ của CTL (Goulder 1997).

Các đáp ứng CTL đặc hiệu với HIV đã được phát hiện ở những người phơi nhiễm với HIV-1 cho dù chưa nhiễm. CTL đặc hiệu nef được phát hiện ở bạn tình âm tính của bệnh nhân HIV và CTL đặc hiệu env cũng được phát hiện ở các nhân viên y tế không nhiễm HIV sau khi phơi nhiễm với bệnh phẩm có HIV-1 qua kim đâm (Pinto 1995). Tuy nhiên các bệnh nhân có đáp ứng CTL mạnh và rộng không được bảo vệ khỏi bội nhiễm một chủng HIV khác cho dù chủng đó có quan hệ rất gần (Altfeld 2002).

Sự xuất hiện một đáp ứng CTL không chỉ tương ứng với sự ức chế virus trong huyết tương trong giai đoạn đầu của nhiễm HIV. Các bệnh nhân áp dụng hình thức điều trị ngắt quãng,

đặc biệt khi HAART được bắt đầu sử dụng sớm sau khi nhiễm virus, đều có đáp ứng CTL đặc hiệu HIV trong thời gian ngừng thuốc.

Tuy nhiên, hiện còn chưa rõ tại sao ở đa số các bệnh nhân với đáp ứng CTL mạnh, đáp ứng này chỉ nhất thời và giảm dần. Sự xuất hiện các đột biến “trốn thoát” có thể giải thích tại sao các epitope được ghi nhận trước đây nay không còn ưu thế trội về miễn dịch nữa.

Protein *nef* có thể giảm bộc lộ kháng nguyên HLA lớp I và do đó loại bỏ khả năng nhận biết các tế bào nhiễm của CTL. Ngoài ra, phần lớn các bệnh nhân nhiễm HIV đều có đáp ứng CTL ở mức có thể phát hiện được. Chưa rõ tại sao đáp ứng CTL này không thể kiểm soát hoàn toàn virus. CTL của các bệnh nhân nhiễm HIV thiếu perforin và có kiểu hình chưa trưởng thành khi so sánh với các tế bào hiệu lực kháng CMV (Harari 2002), mặc dù khả năng tiết chemokine và cytokine không bị ảnh hưởng. Một nghiên cứu gần đây cho thấy khả năng tiêu diệt của CTL đặc hiệu HIV liên quan tới khả năng tiết interferon- $\gamma$  và TNF $\alpha$  (Lichtenfeld 2004). Ngoài ra, nhiễm HIV đảm bảo duy trì ở mức cao sự bộc lộ PD-1 trên tế bào CD4 và CD8 và sự bộc lộ CTLA-4 trên tế bào CD4 đặc hiệu HIV. Cả hai thụ thể đều dẫn đến rối loạn chức năng tế bào T có phục hồi: giảm khả năng tăng sinh và giảm sinh cytokine (Kaufmann 2007, Trautmann 2006).

Các tế bào T CD8 cũng có thể nhiễm HIV (Saha 2001), mặc dù điều này không được mô tả ở tế bào CD8 đặc hiệu HIV. Chưa rõ liệu tế bào T CD8 có bộc lộ CD4 thoáng qua và thụ thể chemokine nào điều hòa nhiễm virus của các tế bào T CD8 đó.

Sự tăng sinh và hoạt hóa CTL phụ thuộc vào các tế bào T hỗ trợ đặc hiệu kháng nguyên. Rosenberg và cộng sự đã mô tả việc dùng HAART sớm trong thời kỳ mới nhiễm HIV đã tạo ra đáp ứng T CD4 đặc hiệu với HIV, điều này không thấy ở bệnh nhân giai đoạn mạn tính (Rosenberg 1997). HIV ưu tiên nhiễm vào các tế bào T CD4 sắp được hoạt hóa và do các tế bào T CD4 đặc hiệu cho HIV là các tế bào đầu tiên được hoạt hóa trong quá trình nhiễm HIV, sự ưu tiên này đã được mô tả bởi Douek và cộng sự (Douek 2002). Vì vậy, hiện vẫn chưa rõ liệu sự suy giảm hoạt động của CTL đặc hiệu với HIV trong quá trình tiến triển của bệnh là do sự suy giảm CTL nội sinh hay thứ phát sau khi các tế bào T CD4 hỗ trợ mất đi.

Nhiều chiến lược vaccin trị liệu đã được đề ra trong những năm gần đây và chủ yếu được thực hiện trên các con khỉ rhesus macaques nhiễm SIV nhằm kích thích đáp ứng CTL đặc hiệu cho SIV với hy vọng thay đổi diễn biến tự nhiên của bệnh. Gần đây một hướng sản xuất vaccin rất hứa hẹn là sử dụng các tế bào có nhánh tự thân ở các con khỉ rhesus macaques nhiễm SIV được tiêm thêm từng đợt SIV bất hoạt (Lu 2003). Ngược với nhóm chứng không

tiêm vaccin, các con khi được tiêm vaccin có VL giảm đáng kể và xuất hiện các đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể chống lại SIV. Các chiến lược tương tự ở bệnh nhân HIV đã làm giảm đáng kể VL cùng với sự xuất hiện các tế bào T CD8 đặc hiệu gag và T CD4 đặc hiệu HIV sinh IFN $\gamma$  và/hoặc interleukin-2 cũng đã được phát hiện (Lu 2004).

Ngoài các hoạt tính gây độc tế bào nhằm vào các tế bào nhiễm HIV, các tế bào T CD8 của bệnh nhân nhiễm HIV còn có hoạt tính ức chế HIV-1 (soluble HIV-1 inhibitory activity) thể hiện bằng khả năng ức chế nhân bản HIV-1 trong các môi trường nuôi cấy tế bào tự thân và không tự thân (Walker 1996). Mặc dù đã có nhiều cố gắng, người ta chưa xác định được rõ hoạt tính ức chế này (“CAF”) mặc dù các chemokine như MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  hay RANTES (Cocchi 1995), IL-16 (Baier 1995), chemokine MDC (Pal 1997), và defensins (Zhang 2002), có thể gây ra tác dụng ức chế đó.

### **Đáp ứng miễn dịch của TH1/TH2**

Tùy vào các cytokine được tiết ra, các tế bào T CD4 có thể được biệt hóa thành T<sub>H1</sub> và T<sub>H2</sub>. Tế bào T<sub>H1</sub> CD4 chủ yếu tạo ra interleukin-2 (IL-2) và IFN $\gamma$ , là các cytokine hỗ trợ chức năng các tế bào hiệu lực của hệ miễn dịch (CTL, tế bào diệt tự nhiên, đại thực bào). T<sub>H2</sub> chủ yếu tiết ra IL-4, IL-10, IL-5 và IL-6, là các cytokine hỗ trợ sinh ra đáp ứng miễn dịch dịch thể. Do các cytokine của T<sub>H1</sub> là rất cần thiết để tạo ra CTL, đáp ứng T<sub>H1</sub> đặc hiệu với HIV-1 được coi là đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Các nghiên cứu trên những người phơi nhiễm với HIV nhưng không nhiễm HIV đã cho thấy sau khi được kích thích in vitro bằng các kháng nguyên env (gp120/gp160) và các peptide, tế bào T của những người này tiết ra IL-2 trong khi những người trong nhóm chứng không có hiện tượng này (Clerici 1991). Các nghiên cứu tương tự đã được tiến hành ở nhân viên y tế bị kim đâm và trẻ em do các bà mẹ nhiễm HIV sinh ra. Mặc dù những kết quả này có thể là bằng chứng cho thấy đáp ứng miễn dịch T<sub>H1</sub> có tác dụng bảo vệ, cần lưu ý rằng các đáp ứng miễn dịch tương tự cũng đã được tạo ra sau khi tiếp xúc với các hạt virus không có khả năng lây nhiễm và do đó không có nghĩa đáp ứng miễn dịch T<sub>H1</sub> chắc chắn bảo vệ được cơ thể không nhiễm các virus có khả năng lây nhiễm.

### **Các đáp ứng miễn dịch dịch thể đặc hiệu với HIV-1**

Mối tương quan giữa đáp ứng miễn dịch dịch thể đặc hiệu với HIV và diễn biến của bệnh hiện vẫn chưa được hiểu rõ.

Ở mô hình SIV, tiêm một hỗn hợp kháng thể gồm nhiều kháng thể trung hòa có tác dụng phòng ngừa nhiễm SIV qua đường niêm mạc (Ferrantelli 2004), điều này chứng tỏ bảo vệ ban đầu chủ yếu phụ thuộc vào một đáp ứng miễn dịch dịch thể rộng. Kết quả này gợi ý rằng

các kháng thể đặc hiệu với HIV là cần thiết đối với các chiến lược chế tạo vaccin. Ngược lại, sự giảm tế bào B khi tiêm kháng thể đơn dòng kháng tế bào B cho các con khi đã nhiễm SIV không làm thay đổi diễn biến của lượng virus trong huyết tương (Schmitz 2003).

Diễn biến chậm của bệnh đã gặp ở những bệnh nhân có nồng độ kháng thể anti-p24 cao (Hogervorst 1995), có kháng thể trung hòa được duy trì chống lại các virus khởi điểm và các virus tự thân sinh ra (Montefiori 1996), và không có kháng thể kháng một số epitope nhất định của gp120 (Wong 1993).

Những người mà bệnh không tiến triển (long-term non-progressors) có phổ hoạt động kháng thể trung hòa rộng, kháng lại nhiều chủng nguyên thủy và luôn duy trì kháng thể trung hòa kháng lại các virus cơ thể sinh ra sau đó. Hiện còn chưa rõ liệu sự hiện diện của các kháng thể trung hòa ở LNTP có tác dụng bảo vệ một phần hay chỉ là biểu hiện của tính toàn vẹn của hệ miễn dịch ở những người đó. Những người có nguy cơ nhiễm HIV-1 cao nhưng “chỉ phơi nhiễm mà không nhiễm” đều không có các đáp ứng miễn dịch đối với HIV-1. Định nghĩa này cho thấy đáp ứng miễn dịch đích thể không phải là một cơ chế bảo vệ quan trọng. Những người đó có thể có đáp ứng IgA tại chỗ (niêm mạc) chống lại các protein của HIV-1 nhưng đáp ứng đó không phát hiện được bằng các phương pháp xét nghiệm kháng thể thông thường (Saha 2001). Vì vậy, có lẽ IgA tại chỗ chứ không phải IgG toàn thân mới có tác dụng bảo vệ tránh nhiễm HIV-1. Cũng có một số bằng chứng cho thấy một vài kháng thể kháng HIV-1 có thể tăng cường khả năng nhiễm vào T CD4 của virus.

Một số các nghiên cứu cũ và mới đều cho thấy kháng thể trung hòa có tồn tại ở người nhiễm HIV nhưng thường xuất hiện chậm. Khi kháng thể trung hòa xuất hiện thì các virus mới đã được tạo ra và lưu hành trong huyết tương và các virus này không chịu tác động trung hòa của kháng thể nữa, cho dù các virus cũ vẫn còn nhạy với kháng thể. Vì thế, đáp ứng kháng thể đã nhằm vào một mục tiêu “di động” khiến virus liên tục trốn thoát. Các kiến thức sâu hơn về cơ chế trốn thoát miễn dịch đích thể có thể sẽ dẫn tới những phương pháp điều trị mới.

Một vài năm trước đây đã có một số bệnh nhân HIV giai đoạn nặng được điều trị bằng huyết tương của bệnh nhân HIV giai đoạn sớm. Không thấy có tác động nào đáng kể lên diễn biến của bệnh (Jacobson 1998). Ứng dụng điều trị của kháng thể trung hòa với mức độ đặc hiệu được xác định trước có vẻ là một hướng khả quan do có một số bệnh nhân mới nhiễm và nhiễm đã lâu có khả năng kiểm soát virus tạm thời sau khi ngừng ARV (Trkola 2005).

### **Một vaccin phòng HIV?**

Các kiến thức ngày càng nhiều về cơ chế bệnh sinh và diễn biến của nhiễm HIV-1 không chỉ đóng góp vào xây dựng các chiến lược điều trị ARV mà còn giúp đề ra các hướng điều trị mới như cytokine (IL-2 và vaccin trị liệu). Tuy nhiên, thách thức quan trọng nhất là tạo ra một vaccin có tác dụng bảo vệ nhằm ngăn chặn đại dịch ở các nước châu Phi hạ Sahara và Đông Nam Á.

Sự xuất hiện của những người phơi nhiễm nhưng không nhiễm và kết quả thu được từ các LTNP cho thấy ngoài yếu tố gen, các cơ chế miễn dịch bảo vệ đặc hiệu với HIV có thể tạo ra miễn dịch bảo vệ và thậm chí là dự phòng. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy miễn dịch bảo vệ có thể được tạo ra khi hệ miễn dịch được kích thích đúng cách. Đáp ứng CD8 đặc hiệu cho HIV ở các loài linh trưởng có khả năng làm giảm diễn biến nặng của bệnh. Ngoài ra, khi làm giảm số lượng tế bào T CD8 ở linh trưởng bằng các kháng thể đơn dòng sẽ dẫn tới tăng tải lượng virus. Các miễn dịch tố (immunogen) gây kháng thể trung hòa ở linh trưởng sẽ ngăn không cho chúng nhiễm các chủng virus tương đồng (homologous viral strain). Khi truyền kháng thể trung hòa cho các cá thể linh trưởng không nhiễm hoặc các con chuột SCID, chúng có thể ngăn ngừa nhiễm chủng HIV tương đồng (homologous)

Các chiến lược vaccin chống HIV bao gồm các peptide hoặc protein tách chiết từ HIV, sử dụng các vector virus hoặc vi khuẩn, DNA trần, pseudovirion hay các chủng HIV sống giảm độc lực. Các thảo luận nhằm vào liệu vaccin nên tạo miễn dịch dịch thể hay miễn dịch tế bào dẫn tới kết luận rằng cả cơ chế dịch thể và tế bào đều quan trọng.

Nhiều kháng thể trung hòa không có khả năng hoặc khả năng ức chế virus rất yếu đối với các chủng virus nguyên thủy. Vấn đề chính là ở sự biến thiên mạnh của gp120. Ngoài ra, các epitope của gp120 có thể được glycosyl hóa và các domain cấu trúc bị giấu đi (ít nhất là tạm thời), khiến các epitope quan trọng không bị phát hiện (Chen 2005, Derdeyn 2005). Ngoài ra, không có bằng chứng cho thấy đáp ứng T gây độc có khả năng bảo vệ một người chưa nhiễm khỏi nhiễm HIV từ bên ngoài. Một báo cáo của Altfeld (2002) rất chú trọng vấn đề này. Một bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị HAART trong thời kỳ nhiễm virus cấp tính. Bệnh nhân này có một đáp ứng T CD8 kháng HIV rất mạnh và được theo dõi chặt chẽ bằng xét nghiệm. Cho dù có một đáp ứng CTL và các epitope CTL phản ứng chéo, bệnh nhân đã bội nhiễm một chủng HIV thứ hai.

Làm thế nào để theo dõi sự xuất hiện các đáp ứng miễn dịch bảo vệ vẫn là vấn đề tranh cãi. Liệu đáp ứng CTL đo bằng hoạt tính ly giải tế bào hay khả năng sản xuất cytokine in vitro có

tương quan với mức độ bảo vệ? Liệu kết quả in vitro sẽ được liên hệ in vivo ra sao? Mặc dù đã có rất nhiều cố gắng, con đường đạt tới một vaccin có hiệu lực bảo vệ vẫn là một con đường dài.

### Tài liệu tham khảo

1. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *WalkerNature*. 2002; 420: 434-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12459786>
2. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998, 351: 1632-3.
3. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM et al. HIV-specific CD8+ T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med* 2000; 192: 63-75.
4. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
5. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106. <http://amedeo.com/lit.php?id=1402655>
6. Barouch DH, Powers J, Truitt DM, et al. Dynamic immune responses maintain cytotoxic T lymphocyte epitope mutations in transmitted simian immunodeficiency virus variants. *Nat Immunol* 2005; 6: 247-52. Epub 2005 Jan 30. <http://amedeo.com/lit.php?id=15685174>
7. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>
8. Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor- viral RNA interactions. *J Clin Invest* 2005; <http://amedeo.com/lit.php?id=16224540>
9. [Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. \*Nat Med\* 2006; 12: 1365-71. Epub 2006 Nov 19. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17115046>](http://amedeo.com/lit.php?id=17115046)
10. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science* 1999; 12, 28: 1748-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=10073943>
11. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=9108481>
12. Chen B, Vogan EM, Gong H, Skehel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. *Nature* 2005; 433: 834-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=15729334>
13. Chen JD, Bai X, Yang AG et al. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. *Nat Med*. 1997,; 3:1110-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9334722>
14. Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, Stopak K, Yonemoto W, Greene WC. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. *Nature* 2005; 435: 108-14. Epub 2005 Apr 13. <http://amedeo.com/lit.php?id=15829920>
15. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997,387:183-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9144289>
16. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *J Clin Invest* 2005; 115: 3250-3255. <http://amedeo.com/lit.php?id=16276421>
17. Cicala C, Arthos J, Censopiano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. *Virology* 2005; <http://amedeo.com/lit.php?id=16260021>
18. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
19. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1533867>
20. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=8525373>



## 5. ART 2007

*Người dịch: BS. Nguyễn Trung Cấp, BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Lịch sử**

*Christian Hoffmann và Fiona Mulcahy*

Chưa có lĩnh vực y học nào đạt được sự phát triển ngoạn mục như liệu pháp kháng retrovirus. Trong khi một vài lĩnh vực khác bị chinh phục nhanh chóng và có xu hướng tồn tại ngắn, thì những ai đã được chứng kiến sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực này vài năm qua lại phải trải nghiệm nhiều thăng trầm.

Sau những hy vọng ở giai đoạn sớm từ 1987 đến 1990 và sự tiến bộ khiêm nhường của liệu pháp đơn trị (Volberding 1990, Fischl 1990), kết quả của nghiên cứu Concord (Concord 1994) đã làm thất vọng cả bệnh nhân và các bác sỹ trong vài năm. Zidovudin được đưa vào điều trị từ tháng 3 năm 1987 với một hy vọng lớn lao cũng không có hiệu quả lâu dài, ít nhất là khi đơn trị và khi tính đến tác động lên khả năng nhân bản của virus. Thực tế cũng tương tự với các thuốc nhóm nucleosid được giới thiệu từ khoảng 1991 đến 1994: zalcitabine (ddC), didanosine (ddI) và stavudine (d4T). Bởi không có nhiều chọn lựa điều trị nên dẫn đến những tranh cãi kéo dài vài năm rặng: thuốc nào trong nhóm nucleosid nên được dùng, khi nào dùng và liệu dùng là bao nhiêu. Một câu hỏi nữa là: Có cần đặt đồng hồ báo thức vào nửa đêm để dậy uống liều zidovudin thứ năm trong ngày không.

Rất nhiều bệnh nhân bị nhiễm HIV từ khoảng giữa thập kỷ 80 đã bắt đầu tử vong. Nhiều khu chăm sóc giai đoạn cuối cũng như các nhóm hỗ trợ, các dịch vụ điều dưỡng cấp cứu được mở ra. Những bệnh nhân này diễn biến dần sang giai đoạn AIDS và kết quả là tử vong. Tuy nhiên cũng đã có được những tiến bộ trong lĩnh vực nhiễm trùng cơ hội: co - trimoxazole, pentamidin, gancyclovir, foscanet và fluconzole đã cứu sống bệnh nhân ít nhất là trong một giai đoạn ngắn. Một số bác sỹ bắt đầu mơ đến kiểu "Phòng ngừa mở rộng" nhưng bức tranh toàn cảnh vẫn u ám. Nhiều người còn nhớ không khí âm ỉ, hầu hết ở tâm trạng bi quan ở hội nghị toàn cầu lần thứ 9 về AIDS ở Béc lin tháng 6 năm 1993. Trong khoảng 1989 đến 1994, chưa có thay đổi gì về tỷ lệ tử vong.

Sau đó, vào tháng 9 năm 1995 những kết quả của nghiên cứu Âu – Úc DELTA (Delta 1996) và nghiên cứu của Hoa Kỳ ACTG 175 (Hammer 1996) đã thu hút được sự chú ý. Hiển nhiên rằng phối hợp 2 thuốc nucleosid có hiệu quả hơn hẳn dùng liệu pháp đơn trị. Thực vậy, sự

khác biệt về kết cục lâm sàng (AIDS, tử vong) là rất rõ ràng. Cả hai nghiên cứu đã chứng minh rằng việc bắt đầu điều trị ngay bằng hai thứ thuốc nucleoside có tầm quan trọng to lớn, ngược lại hẳn so với việc dùng thuốc “theo thứ tự”.

Điều đó không có nghĩa là chúng ta đã tới đích, nhưng cùng thời gian này, những nghiên cứu đầu tiên về thuốc ức chế protease (PI) - một loại thuốc mới hoàn toàn - đã được tiến hành được vài tháng. Các thuốc PI được phát triển nhờ những hiểu biết về cấu trúc phân tử của HIV và protease. Những giá trị lâm sàng của nó ban đầu còn chưa được chắc chắn. Các dữ liệu sơ bộ cùng với nhiều dư luận đã được lan truyền. Bệnh nhân và bác sỹ đều mong ngóng. Mùa thu năm 1995 đã có một cuộc cạnh tranh mãnh liệt giữa ba công ty: Abbott, Roche và MSD. Các nghiên cứu nhằm cấp phép cho 3 thuốc PI: ritonavir, saquinavir và indinavir được thúc đẩy với một nỗ lực cao độ. Việc giám sát 3 nghiên cứu trên của các công ty khác nhau diễn ra “nóng hổi” hàng tuần ở các trung tâm lâm sàng tham gia nghiên cứu. Trong âm thầm, các hồ sơ từng trường hợp được hoàn chỉnh và hàng ngàn câu hỏi được giải đáp. Tất cả các nỗ lực trên đã dẫn đến con đường nhanh nhất nhằm phê chuẩn thuốc. Từ tháng 12 năm 1995 đến tháng 3 năm 1996 cả ba loại thuốc PI - đầu tiên là saquinavir sau đó là ritonavir và indinavir đã được phê chuẩn cho điều trị HIV.

Rất nhiều bác sỹ (bao gồm cả tác giả cuốn sách này) trong lúc đó cũng không nhận thức được rõ ràng điều gì đang xảy ra trong những tháng này. AIDS vẫn hiện diện như nó đã từng có. Bệnh nhân vẫn tiếp tục tử vong và có rất ít bệnh nhân được điều trị thỏa đáng bằng phác đồ chuẩn lúc đó - như chỉ có một nhóm nhỏ được tham gia vào các thử nghiệm thuốc ức chế protease. Vẫn còn nguyên những nghi ngờ. Niềm hy vọng đã từng được nhen nhóm nhiều lần trong những năm trước đó do vin vào những phép điều trị thần diệu. Từ tháng giêng năm 1996, một chủ đề khác trở nên rất quan trọng: chăm sóc giảm nhẹ, điều trị CMV, hội chứng suy mòn và kiểm soát đau, thậm chí trợ tịch chủ động.

Vào tháng 2 năm 1996 trong hội thảo lần thứ 3 về Retrovirus và nhiễm trùng cơ hội (CROI) ở Washington, đã có nhiều người nín thở khi nghe Bill Cameron báo cáo về những dữ liệu đầu tiên của nghiên cứu ABT-247 Study. Thính phòng hầu như yên lặng. Thính giả đã tập trung hoàn toàn khi nghe rằng chỉ cần thêm ritonavir đường uống đã đủ làm tỷ lệ tử vong và chuyển sang giai đoạn AIDS giảm từ 38 % xuống 22 % (Cameron 1998). Đây quả là kết quả gây xúc động mạnh so với bất kỳ những gì đã được báo cáo trước đó!

Nhưng đối với nhiều người, liệu pháp phối hợp được áp dụng từ 1996 trở đi đã là quá muộn. Một số bệnh nhân nặng thành AIDS đã được hồi phục trong những tháng này nhưng vẫn còn

rất nhiều bệnh nhân tử vong. Mặc dù tỷ lệ AIDS ở các trung tâm lớn đã được giảm đi một nửa trong giai đoạn 1992-1996 (Brodt 1997), nhưng ở các trung tâm nhỏ ước chừng 1 phần 5 số bệnh nhân đã chết trong năm này.

Tuy vậy, tiềm năng của những thuốc mới đã dần dần được sáng tỏ, và hội nghị AIDS thế giới diễn ra ở Vancouver vào tháng 6 năm 1996 quả là một bữa tiệc lớn của các thuốc PI. Các kênh truyền thông cũng đưa tin rất sâu về một món “AIDS cocktails” mới và cái thuật ngữ kỳ lạ “Liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao” (“highly active antiretroviral therapy” - HAART) đã trở nên phổ biến rộng rãi và không thể sửa đổi được. Các bác sỹ bị lây nhiễm không khí lạc quan và chỉ thấy hạnh phúc quá mức.

Trong thời gian này, David Ho, người được tạp chí Time bình chọn là “Người đàn ông của năm” trong năm 1996, đã làm sáng tỏ điều mà từ trước đến nay còn chưa rõ về động học của HIV bằng một nghiên cứu đột phá (Ho 1995, Perelson 1996). Một năm trước đó Ho đã đề xướng một khẩu hiệu “Đánh mạnh và sớm”, và hầu hết các bác sỹ lúc đó đã gọi ông bằng từ này. Với những hiểu biết mới về tốc độ nhân lên thay thế rất cao của virus và sự phá hủy CD4 nhanh chóng hàng ngày nên đã không còn sự băn khoăn về cái gọi là “pha tiềm tàng” - và cuộc sống không thể thiếu liệu pháp kháng virus. Ở nhiều trung tâm hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng HAART. Trong vòng 3 năm từ 1994-1997 tỷ lệ bệnh nhân không được điều trị ở châu Âu giảm từ 37% xuống chỉ còn 9%, trong khi tỷ lệ bệnh nhân được áp dụng HAART tăng từ 2% lên 64%. (Kirk 1998).

Mọi sự có vẻ đều tốt đẹp. Nhóm thuốc thứ ba được giới thiệu vào tháng 6 năm 1996, với sự cấp phép cho nevirapine - thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleoside. Nelfinavir - một thuốc PI khác cũng đã ra đời. Hầu hết các bệnh nhân đều có vẻ chấp nhận thuốc tốt. 30 viên mỗi ngày ư?. Không thành vấn đề nếu như nó giúp được bệnh nhân. Nhưng vấn đề là nó giúp bệnh nhân ra sao! Số những ca AIDS đã giảm nhanh chóng. Trong vòng 4 năm từ 1994 đến 1998 tỷ lệ lưu hành AIDS ở châu Âu đã giảm từ 30,7 xuống 2,5/100 bệnh nhân-năm - tức là giảm xuống dưới 10 lần. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội nặng, đặc biệt là CMV và MAC đã trở nên rất hiếm (Mocroft 2000). Các nhà nhân khoa HIV đã phải tìm những lãnh địa mới trong công việc. Các thử nghiệm lớn về bệnh nhiễm trùng cơ hội được xây dựng trong chỉ vài tháng trước đó có nguy cơ đổ vỡ vì không còn đủ số lượng bệnh nhân. Những bệnh viện dành riêng cho những bệnh nhân hấp hối, nơi mà đã từng nhận những khoản hiến tặng to lớn đã phải đóng cửa hoặc chuyển hướng hoạt động. Những bệnh nhân đầu tiên đã rời khỏi nơi dành

cho người hấp hối và trở về nhà; dịch vụ chăm sóc lưu động dần đóng cửa và khoa điều trị AIDS đã dần dành cho các bệnh nhân bệnh khác.

Trong năm 1997 có một số bệnh nhân đã bắt đầu than phiền về biểu hiện tăng mỡ bụng, nhưng đó chẳng phải là dấu hiệu tốt sau nhiều năm bị suy mòn và được bồi phụ dinh dưỡng hay sao? Không chỉ do viên PI chứa lactose và gelatin mà còn do nồng độ virus máu thấp được suy xét là sẽ làm giảm nhiều sự tiêu thụ năng lượng. Mọi sự có vẻ vậy bởi vì các bệnh nhân đỡ suy nhược hơn nên họ ăn uống tốt hơn. Nhưng có vấn đề đáng băn khoăn là các bệnh nhân này vẫn còn khuôn mặt rất gầy và ngày càng nhiều bệnh nhân kêu ca về áp lực phải uống quá nhiều thuốc.

Vào tháng 6 năm 1997, FDA đưa ra lời cảnh báo về sự gia tăng của bệnh đái đường có liên quan đến dùng các thuốc PI. Vào tháng 2 năm 1998, cuối cùng CROI ở Chicago cũng thu nhận được một điều khẳng định cho các bác sỹ rằng PI không phải là thứ nên được lựa chọn rộng rãi như trước đây vẫn quan niệm. Ngay sau đó đã có một poster vẽ một bức tranh trưng ra một cái bấu trấu và bộ mặt cùng đôi chân gầy gò. Một thuật ngữ mới được đưa ra gây ảnh hưởng tới điều trị retrovirus: loạn dưỡng lipid. Và một kiến thức cũ trong y học đã tỏ ra đúng đắn với HAART: mọi thứ thuốc đều có tác dụng phụ. Căn nguyên gây loạn dưỡng lipid vẫn còn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Sau đó vào đầu năm 1999 có một giả thuyết mới đến từ Hà lan: “độc tính ty thể” (Brinkman 1999). Nó đã trở thành một chủ điểm rộng khắp trong y học HIV hiện nay và chiếm riêng 1 chương trong cuốn sách này.

Giấc mơ về việc điều trị triệt căn (và hồi phục hoàn toàn) đã từng là niềm hy vọng to lớn trong giai đoạn đầu cuối cùng đã bị từ bỏ. Vào năm 1997, các mô hình toán học vẫn dựa trên thời gian virus bị ức chế là khoảng 3 năm. Sau giai đoạn này (theo tiên đoán) có lẽ các tế bào mang virus đã chết hết. Tiệt căn là một từ thần diệu. Tại các cuộc thảo luận kể từ đó, thời hạn 3 năm đã được dần điều chỉnh theo hướng tăng dần lên. Thông thường không dễ để đoán được thiên nhiên, và nhiều nghiên cứu hiện tại đi đến kết luận tinh tảo rằng: HIV còn tồn tại tiềm tàng ở nhiều tế bào thậm chí sau một thời gian dài bị ức chế. Không ai có thể biết các tế bào mang virus tiềm tàng sống được bao lâu. Và dù rằng chỉ còn một số lượng rất nhỏ thì chúng vẫn có thể làm bệnh bùng phát trở lại ngay khi liệu pháp điều trị bị ngừng lại. Cuối cùng trong hội thảo quốc tế về AIDS ở Barcelona, các chuyên gia đã thừa nhận viễn cảnh âm ảm của khả năng tiệt căn. Hầu hết các ước lượng gần nhất về thời gian để xóa sạch sự tồn tại các tế bào này là 73,3 năm (Siciliano 2003). Con số đó chứng tỏ: HIV sẽ không thể chữa khỏi

được trong thời gian ngắn. Cái hồ chứa tiềm tàng không thể bị loại bỏ một cách đơn giản. Tuy vậy, nếu không nói đến điều trị triệt căn thì không bao giờ đạt đến đích đó.

Mặc dù 10 năm trước việc kiểm soát HIV suốt đời vẫn là không tưởng thì ngày nay điều đó đã trở thành hiện thực. Tuy nhiên điều này vẫn tạo ra những thử thách lớn cho bệnh nhân và bác sỹ. Ngành công nghiệp dược cũng phải tiếp tục tạo ra các phối hợp thuốc tốt hơn. Sẽ không còn nhiều bệnh nhân có thể uống thuốc vài lần mỗi ngày theo những giờ nhất định trong vòng 30 năm nữa. Nhưng điều đó cũng không cần thiết. Các phác đồ uống ngày 1 lần nay đã có và phác đồ HAART đầy đủ trong chỉ 1 viên Atripla™ cũng đã thành hiện thực. Các thuốc đối vận CCR5 và thuốc ức chế integrase cũng đang được chế tạo. Chúng có thể sẽ thay thế phác đồ ARV hiện tại. Sự khác biệt sẽ tồn tại ở mỗi ca bệnh. Vào tháng 6/2006, một thuốc đã bị rút khỏi thị trường. Không ai còn cần đến HIVID™ nữa: độc tính quá nhiều, hiệu lực quá yếu và uống rất khó chịu. Trong 10 năm nữa, điều trị ARV sẽ khác hoàn toàn.

Cùng thời gian này, những hiểu biết về nguy cơ của ARV đã làm thay đổi cách tiếp cận của nhiều bác sỹ về mặt điều trị trong những năm gần đây. Vào năm 2000, nhiều khuyến cáo nghiêm ngặt từ những năm trước đó đã bị thay đổi hoàn toàn. Thay vì “đánh mạnh và sớm” thì bây giờ ta nghe được rằng “đánh HIV mạnh nhưng chỉ khi cần thiết” (Harrington 2000). Câu hỏi đơn giản “khi nào thì bắt đầu” đòi hỏi một sự nhạy cảm lớn.

Mặc dù có sự lo ngại về các tác dụng phụ có thể có nhưng điều quan trọng không được quên là HAART có thể làm những gì. HAART có thể thường xuyên đạt được điều diệu kỳ! Cryptosporidiosis và Kaposi's sarcoma biến mất dễ dàng; ngay cả những bệnh tệ hại như PML cũng có thể khỏi hoàn toàn.

Các bác sỹ HIV được khuyên nên giữ một quan điểm thoáng cho những cách tiếp cận mới. Những người này nếu không nỗ lực mở rộng hiểu biết của họ thì sẽ nhanh chóng điều trị bệnh nhân theo cách không hợp lý. Những người gắn kết quá chặt chẽ với y học thực chứng sẽ nhanh chóng bị lỗi thời. Y học HIV không ngừng thay đổi và các hướng dẫn mãi vẫn chỉ là hướng dẫn. Chúng có thể bị lỗi thời ngay sau khi được công bố. Không có quy định nào là cứng nhắc.

HIV là một đối thủ xảo quyệt và nguy hiểm, Thầy thuốc và bệnh nhân phải cùng nhau ngăn chặn nó. Phần sau sẽ mô tả cách làm điều đó như thế nào

## Tổng quan về các nhóm thuốc kháng virus

Christian Hoffmann, Fiona Mulcahy

<b>Bảng 2.1: Các nhóm thuốc kháng virus</b>			
Tên thương mại	Viết tắt.	Thuốc	Nhà sản xuất
<b>Nucleoside và Nucleotide ức chế men sao chép ngược (NRTIs)</b>			
Combivir™	CBV	AZT+3TC	GSK
Emtriva™	FTC	Emtricitabine	Gilead
Epivir™	3TC	Lamivudine	GSK
HIVID™*	ddC	Zalcitabine	Roche
Kivexa/Epzicom™	KVX	3TC+ABC	GSK
Retrovir™	AZT	Zidovudine	GSK
Trizivir™	TZV	AZT+3TC+ABC	GSK
Truvada™	TVD	FTC+TDF	Gilead
Videx™	ddI	Didanosine	BMS
Viread™	TDF	Tenofovir	Gilead
Zerit™	d4T	Stavudine	BMS
Ziagen™	ABC	Abacavir	GSK
<b>Thuốc ức chế men sao chép ngược Non-Nucleoside (NNRTIs)</b>			
Rescriptor™	DLV	Delavirdine	Pfizer
Sustiva/Stocrin™	EFV	Efavirenz	BMS/MSD
Viramune™	NVP	Nevirapine	Boehringer Ingelheim
<b>Thuốc ức chế Protease (PIs)</b>			
Aptivus™	TPV	Tipranavir	Boehringer-Ingelheim
Agenerase™	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan™	IDV	Indinavir	MSD
Invirase 500™	SQV	Saquinavir	Roche
Kaletra™	LPV	Lopinavir/ritonavir	Abbott
Norvir™	RTV	Ritonavir	Abbott
Reyataz™	ATV	Atazanavir	BMS
Telzir/Lexiva™	FPV	Fosamprenavir	GSK
Viracept™	NFV	Nelfinavir	Roche/Pfizer
<b>Thuốc ức chế hoà màng</b>			
Fuzeon™	T-20	Enfuvirtide	Roche
<b>Thuốc ức chế xâm nhập</b>			
Celsentri/Selzentry™	MVC	Maraviroc	Pfizer

\*Đã ngừng phân phối.

Hiện giờ đã có 25 thuốc hoặc phối hợp thuốc từ bốn nhóm thuốc hiện có mặt trên thị trường là: nucleosid và các thuốc tương tự nucleotid (NRTIs), thuốc ức chế sao chép ngược non-nucleoside (NNRTI), thuốc ức chế protease (PI) và thuốc ức chế hoà màng T-20. Hy vọng rằng có nhiều thuốc khác và nhiều nhóm thuốc mới sẽ được cấp phép trong những năm tới.

Chương tiếp theo cung cấp một cái nhìn chung về từng thuốc và những ưu nhược điểm của chúng. Các dạng thuốc phối hợp thông thường được mô tả trong chương “Khởi đầu điều trị HAART bằng loại thuốc gì”.

### **Các thuốc dạng Nucleoside (NRTIs)**

#### *Cơ chế tác dụng*

Các thuốc “dạng” nucleoside (“nukes”) được quy vào nhóm thuốc ức chế men sao chép ngược. Đích tác động của chúng là men sao chép ngược của HIV. Chúng chỉ có khác biệt nhỏ ở phân tử ribose so với các nucleoside bình thường nên chúng là cơ chất thay thế cho những phân tử này, do vậy chúng hoạt động nhờ cơ chế cạnh tranh. Khi các thuốc này có mặt trong phân tử ADN, quá trình tổng hợp ADN sẽ bị ngưng trệ vì không thể hình thành được liên kết phosphodiester để hình thành chuỗi xoắn kép ADN.

Các thuốc nucleoside là các “tiền chất”, tức là chúng được hấp thu dưới dạng nguyên thủy và chỉ được hoạt hóa sau khi gắn thêm 3 gốc phosphate nhờ quá trình phosphoryl hoá nội bào theo từng bước. Chính dạng triphosphate này mới là dạng có hiệu lực. AZT và d4T tương tự thymidine còn ddC, FTC và 3TC tương tự cytidine.

Kiểu phối hợp AZT + d4T hoặc FTC + 3TC không có ý nghĩa bởi vì cả hai thuốc đó đều cạnh tranh vào cùng một đích (Havlir 2002). ddI là một thuốc tương tự inosine khi bị chuyển hoá sẽ thành dideoxyadenosine, abacavir là thuốc tương tự guanosine. Có sự kháng chéo ở mức độ cao giữa các thuốc tương tự nucleoside. (Xem chương “Kháng thuốc” ).

Các thuốc nucleosid là những thuốc đầu tiên được dùng trong điều trị HIV và do đó phần lớn kinh nghiệm có được là từ các thuốc này. Chúng tương đối dễ dùng, hầu hết đều có thể uống 1 lần trong ngày. Thuốc được dung nạp ban đầu khá tốt. Tuy nhiên vẫn còn một tỷ lệ nhất định phản nản về những biểu hiện mệt mỏi, đau đầu hay các rối loạn về dạ dày ruột bao gồm từ cảm giác đầy bụng, đến buồn nôn, nôn hay tiêu chảy trong tuần đầu dùng thuốc. Các rối loạn về tiêu hoá có thể giải quyết dễ dàng bằng cách dùng các thuốc điều trị triệu chứng. (Xem chương “Tác dụng phụ”).

Tuy vậy các thuốc nucleoside có thể gây nhiều tác dụng phụ khi điều trị kéo dài, bao gồm nhiễm độc thần kinh, toan lactic, viêm đa dây thần kinh và viêm tụy. Mặc dù ban đầu rối loạn phân bố mỡ được quy cho việc điều trị bằng thuốc ức chế protease nhưng thực ra có nhiều rối loạn về chuyển hoá (đặc biệt là teo mỡ) hiện cũng được cho là đặc tính của thuốc nucleoside (Galli 2002). Có lẽ chúng liên quan đến ngộ độc ty thể - một cơ chế được mô tả lần đầu năm

1999 bởi Brinkmann. Hoạt động chức năng của ty thể cần đến nucleoside. Quá trình chuyển hoá của cơ quan quan trọng này bị rối loạn do việc sử dụng phải nucleoside “giả” dẫn đến sự thoái hoá của ty thể. Các thuốc khác nhau có thể gây ngộ độc ty thể ở mức độ khác nhau (xem chi tiết ở chương “Độc tính”).

Các thuốc nucleoside thải trừ chủ yếu qua thận và không tương tác với các thuốc chuyển hoá nhờ các enzyme của gan. Bởi vậy các thuốc này ít có tương tác thuốc, tuy vậy cũng có một số thuốc ví dụ như ribavirin làm giảm sự phosphoryl hoá AZT và d4T trong tế bào (Piscitelli 2001). Ngược lại với NNRTI và PI, các NRTI phải chỉnh liều khi suy thận.

#### *Từng loại thuốc cụ thể*

**Abacavir (Ziagen)** là chất tương tự guanosin, làm giảm tải lượng virus khoảng 1,4 log trong vòng 4 tuần (Harrigan 2000). Abacavir bị phosphoryl hoá trong nội bào thành carbovir triphosphat, chất này có thời gian bán huỷ kéo dài (Haris 2002). Vào tháng 10 năm 2004 sau một nghiên cứu lớn abacavir đã được cấp phép cho điều trị liều một lần mỗi ngày (Moyle 2005, Sosa 2005). Abacavir cũng có trong thành phần của biệt dược Trizivir<sup>TM</sup> và Kixeva<sup>TM</sup>. Khi phối hợp cùng với AZT và 3TC (Trizivir<sup>TM</sup>, xem “Phác đồ 3 nuke”), abacavir kém hơn so với efavirenz (Gulick 2004). Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù kép CAN 3005 cũng chỉ ra abacavir có hiệu lực kém indinavir đặc biệt trong việc làm giảm tải lượng virus (Staszewski 2001). Ngược lại, hiệu lực thuốc ngang với nelfinavir (Matheron 2003). Khi phối hợp với 3TC, hiệu quả tương đương với AZT +3TC (Dejesus 2004) hoặc d4T+3TC (Podzamcer 2006).

Một công thức thất bại về virus học có thể được tăng cường thêm abacavir nếu như nó được cho sớm và với điều kiện tải lượng virus không quá cao (Katlama 2000, Rozenbaum 2001). Abacavir cũng thường được dùng để giản lược hoá HAART. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên đã chứng minh rằng các bệnh nhân đã thành công với phác đồ HAART có chứa PI hoặc NNRTI có thể chuyển sang sử dụng abacavir phối hợp thêm với 2 NRTI (Clumex 2001, Katlama 2003, Martinez 2003, Bojoch 2005). Tuy vậy giải pháp này cũng có một mức độ nguy cơ nhất định, đặc biệt là ở những bệnh nhân đã điều trị nhiều thuốc, thất bại điều trị là có thể xảy ra (Opravil 2002, Martinez 2003). Cần rất thận trọng khi phối hợp abacavir, tenofovir với 3TC bởi vì đột biến kháng thuốc có thể phát triển nhanh chóng (xem mục “Phối hợp 3 nuke”).

Về khía cạnh gây độc ty thể, abacavir có ưu thế hơn so với các thuốc khác. Khi so với d4T, nguy cơ teo mỡ là thấp hơn (Podzamcer 2006). Chuyển từ d4T sang abacavir làm cải thiện



teo mỡ (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, McComsey 2004). Điều này cũng áp dụng cho sự gia tăng DNA trong ty thể (Hoy 2004, Martin 2004, McComsey 2005).

Một trở ngại khi dùng abacavir là phản ứng quá mẫn (HSR), một phản ứng dị ứng với các triệu chứng sốt và mệt lả (xem chương “Tác dụng phụ”). Quá mẫn xảy ra ở 4-6% số bệnh nhân và hầu hết trong 6 tuần điều trị đầu tiên. Ở những bệnh nhân nhiễm HIV cấp nguy cơ có thể tăng đến 18%, và nên tránh dùng abacavir (Stekler 2006). Nếu dùng lại, quá mẫn có thể gây tử vong. Có những ca quá mẫn nghiêm trọng xảy ra ngay khi chỉ dùng có một viên abacavir (De la Rosa 2004) hay sau khi ngắt đoạn điều trị mặc dù trước đó bệnh nhân dung nạp tốt (El-Sahly 2004). Sự kết hợp giữa những lời cảnh báo mạnh mẽ trên vỏ hộp thuốc và tính không đặc hiệu của những triệu chứng của quá mẫn luôn là thách thức với các bác sỹ. Có thể tồn tại những đặc điểm gen thuận lợi cho tính quá mẫn, ví dụ các bệnh nhân HLA type B5710 có nguy cơ bị quá mẫn cao hơn những bệnh nhân khác – HSR xảy ra ở 80% các bệnh nhân đó (Mallal 2002, Hetherington 2002). Tuy nhiên, HSR cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có typ HLA đó. Trong nghiên cứu PREDICT, giá trị dự báo của typ HLA được đánh giá ở khoảng 2000 bệnh nhân, và kết quả đang được mong chờ. Trong tương lai, có thể typ HLA sẽ được đánh giá trước khi điều trị abacavir, một chiến lược đang được thực hiện ở một số quốc gia.

**AZT – Zidovudine (Retrovir™)** là loại thuốc đầu tiên được tung ra thị trường năm 1987. Một nghiên cứu sớm thử nghiệm AZT đơn trị đã cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa về tiên lượng sống, ít nhất ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (Fischl 1987). Nhưng ngược lại cũng có 2 nghiên cứu rất lớn từ giai đoạn sớm, ACTG 016 và ACTG 019, đã không chứng minh được sự cải thiện tiên lượng sống rõ rệt ở những bệnh nhân không có triệu chứng, mặc dù có bằng chứng về sự chậm tiến triển bệnh ở cả 2 nghiên cứu (Fischl 1990, Volberding 1990). Thậm chí ngay thời gian này người ta đã bắt đầu nhất trí rằng hiệu quả của AZT đơn trị là rất hạn chế.

Nghiên cứu Concorde đã đẩy AZT vào chỗ càng ngày càng mất tín nhiệm vì nó chứng tỏ rằng điều trị AZT kéo dài không có giá trị gì. Hơn nữa liều AZT cao trong những năm đầu áp dụng đã gây độc tủy xương với tỷ lệ đáng kể. (Fischl 1990a), điều mà ta không nên coi nhẹ kể cả với liều chuẩn hiện nay – luôn nhớ kiểm tra công thức máu! Điều trị kéo dài AZT thường luôn dẫn đến tăng thể tích trung bình hồng cầu (MCV) và chỉ số này giúp đánh giá tuân thủ. Các rối loạn tiêu hóa cũng có thể là vấn đề phiền phức. Bệnh cơ, đặc biệt bệnh cơ tim liên quan đến AZT đôi lúc xảy ra nhưng hiếm. Nhưng mặt bất tiện của AZT là phải uống

2 lần mỗi ngày làm cho thuốc không phù hợp để làm thành phần của những loại thuốc phối hợp uống một lần trong ngày. Hơn nữa, AZT ngày càng trở nên thua kém các thuốc khác (như trong nghiên cứu Gilead 934 cho thấy chúng thua điểm tenofovir chủ yếu do bệnh nhân khó dung nạp AZT hơn). Thiếu máu cao hơn rõ rệt ở nhóm điều trị AZT so với nhóm tenofovir khiến 5.5% số ca phải bỏ trị (Gallant 2006).

Độc tính thần kinh ít và xâm nhập vào não tốt cũng là ưu điểm của AZT. Do đó, AZT vẫn là một thành phần của nhiều phác đồ điều trị và phác đồ dự phòng. AZT cũng là thành phần một số thuốc phối hợp như Combivir™ và Trizivir™ với liều hơi cao hơn bình thường (300mg so với liều bình thường 250mg), đôi khi gây độc tủy xương nhiều hơn. Cũng nên nhớ rằng thời hạn bảo hộ quyền sáng chế của AZT đã hết vào năm 2005 nên thuốc sẽ trở nên ngày càng rẻ hơn.

**ddC - Zalcitabine (HIVID™)** là thuốc NRTI thứ 3, có mặt trên thị trường từ 1992. Hiệu lực yếu và các vấn đề về dược động học và tác dụng phụ khiến thuốc bị rút khỏi thị trường từ năm 2006.

**ddI – Didanosine (Videx™)** là thuốc thứ 2 được cấp phép từ 1991. Dạng bào chế viên bọc kháng acid ra đời năm 2000 thay thế cho dạng viên nhai đã được dùng nhiều năm trước đó đã giúp bệnh nhân dung nạp tốt hơn và dễ chấp nhận thuốc hơn. Các nghiên cứu sớm đã cho thấy có cải thiện về tỷ lệ sống khi phối hợp ddI với AZT so với việc dùng AZT đơn trị ở bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó. Tác động này của ddI ít rõ rệt hơn ở nhóm bệnh nhân đã dùng đơn trị AZT trước đó. Tuy rằng ở nghiên cứu Delta 2 cho thấy việc thêm ddI có giá trị làm tăng tỷ lệ sống thì nghiên cứu CPCRA007 lại không thấy như vậy (Saravolatz 1996). Nghiên cứu ACTG 175 cho thấy dùng ddI đơn trị có hiệu lực hơn hẳn AZT ngay cả khi tính đến tiến triển của bệnh (Hammer 1996). Tuy vậy ưu thế này không được thể hiện trong các nghiên cứu khác (Dolin 1995, Florida 1997). Sau khi thất bại với AZT, ddI có hiệu lực hơn hẳn d4T (Havlir 2000).

Trong các nghiên cứu gần đây, ddI ít khi được sử dụng. Các triệu chứng về dạ dày ruột và bệnh lý thần kinh ngoại biên là những tác dụng phụ chủ yếu của ddI. Viêm tụy là biến chứng đặc hiệu hơn, có thể xảy ra tới 10% số ca và một số ca đặc biệt có thể tử vong. Độc tính này có lẽ phụ thuộc vào liều dùng (Jablonowski 1995). Nguyên nhân của chúng có lẽ liên quan đến bất thường chuyển hóa purin (Moyle 2004). Cần hết sức thận trọng khi phối hợp ddI với ribavirin, hydroxyure hay tenofovir (Havlir 2001, Martinez 2004). Nên tránh sử dụng phối hợp các thuốc đó. Phối hợp d4T với ddI cũng không còn được khuyến cáo nữa, đặc biệt cho

phác đồ bậc 1 (xem thêm chương “Các phác đồ bậc 1 có vấn đề”). Bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cần tránh điều trị bằng ddI. Nếu thể trọng bệnh nhân dưới 60kg, liều dùng cần giảm từ 400 xuống 250 mg. ddI phải được uống khi đói. Trong vài năm gần đây thuốc đã dần mất đi tính hấp dẫn vì những độc tính của nó nhưng vẫn được dùng trong những tình huống nhất định khi có kháng thuốc (Molina 2005).

**d4T – Stavudine (Zerit™)** là thuốc dạng thymidine thứ 2 được giới thiệu sau AZT. Ban đầu thuốc thường dung nạp tốt hơn so với AZT (do ít tác dụng phụ về dạ dày ruột và ít gây độc tủy xương), và tác dụng tương đương (Spruance 1997, Squires 2000), và đã là thuốc kháng virus được kê đơn nhiều nhất so với các thuốc khác. Tuy nhiên một số nghiên cứu đã đặt thuốc này trước nhiều áp lực. Trong nghiên cứu Gilead 903, d4T đã được so sánh với tenofovir trong thử nghiệm mù kép trên những bệnh nhân chưa từng được điều trị. Cả hai thuốc có hiệu lực tương đương nhưng d4T gây ngộ độc ty thể rất rõ (Gallant 2004). Thực tế, trong nghiên cứu FTC-301, d4T so sánh với FTC đã phải kết thúc sớm hơn dự định vì d4T không chỉ có độc tính cao hơn mà còn có tác dụng yếu hơn rõ rệt so với FTC (Saag 2004)

Bây giờ người ta không còn nghi ngờ gì nữa rằng độc tính lâu dài của d4T xảy ra nhiều hơn so với các NRTI khác. Các dữ liệu không chỉ có trên xét nghiệm (Martin 2004, McComsey 2005) mà cả những bằng chứng lâm sàng. d4T là một yếu tố nguy cơ gây toan lactic, tăng lactate máu và hội chứng dạng Guillain-Barré (Mokrzycki 2000, John 2001, Shah 2003). Trong các nghiên cứu thuần tập, nguy cơ teo mỡ khi dùng d4T tăng lên gấp đôi sau một năm (Mauss 2002); tăng lên gấp 3 sau 2 năm (Bernasconi 2002). Các nghiên cứu khác đều đưa ra cùng một kết quả (Mallal 2000, Chene 2002, Mallon 2003, Podcamzer 2006). Ngoài ra đã có rất nhiều nghiên cứu được công bố, trong đó đã thay thế d4T bằng những thuốc nucleosid khác, (đặc biệt là acabavir và tenofovir) đã đem lại tác dụng tích cực lên teo mỡ và các rối loạn chuyển hóa khác (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, Martin 2004, McComsey 2004, Libre 2006). Dựa trên các số liệu hiện có, nên tránh dùng d4T nếu có thể và lý tưởng nhất là thay thế bằng tenofovir hay acabavir nếu đặc điểm kháng thuốc cho phép (Moyle 2006).

Tuy nhiên ở các nước đang phát triển, tình huống xảy ra hoàn toàn khác, d4T vẫn là một thành tố quan trọng của phác đồ điều trị, đặc biệt là do không gây độc tủy xương.

**3TC – Lamivudine (Epivir™)** là thuốc nhóm NRTI thứ 5 được cấp phép ở châu Âu vào tháng 8/2006. Nó là một dẫn xuất của cytidine có khả năng dung nạp rất tốt nhưng nhược điểm chính của thuốc là khả năng bị kháng nhanh, chỉ cần đột biến ở một vị trí (M184V) là đủ để thuốc mất hiệu lực. Đột biến này dẫn tới kháng thuốc sau chỉ một vài tuần nếu dùng

đơn trị (Eron 1995). Tác dụng đầy đủ của 3TC chỉ thể hiện rõ khi nó được phối hợp với các NRTI khác. Nằm trong thành phần của Combivir™ và Trizivir™ nên 3TC trở thành thuốc kháng virus được dùng nhiều nhất. Thực vậy, một số nghiên cứu lớn như NUCB 3002 hoặc CAESAR đã chứng tỏ tác động làm chậm diễn biến bệnh và cải thiện tiên lượng tử vong khi phối hợp thêm 3TC vào liệu trình điều trị chứa NRTI (Staszewski 1997). Đột biến ở vị trí M184V thậm chí có thể làm tăng tính nhạy cảm của một số chủng virus kháng AZT và còn làm suy yếu virus (Miller 2002). Duy trì 3TC đơn trị ở những bệnh nhân đã điều trị nhiều loại thuốc và có đột biến M184V dẫn đến làm giảm mức tăng tải lượng virus và làm chậm quá trình giảm số lượng CD4 so với việc dùng hoàn toàn HAART (xem mục “Phác đồ cứu cánh”). Để 3TC trong thành phần của thuốc phối hợp cho dù đã biết nó đã bị kháng giúp bảo tồn đột biến ở vị trí M184V và do vậy làm giảm khả năng nhân bản của HIV.

Trong nghiên cứu Atlantic, 3TC phối hợp cùng với d4T+ddI tỏ ra kém hiệu quả về mặt virus so với indinavir hoặc nevirapine (Van Leeuwen 2003). Phối hợp với abacavir và tenofovir nay cũng không còn được khuyến cáo (xem mục “Triple Nuke”). Độ mạnh kháng virus của thuốc tương đương với “đối thủ chính” FTC (Rousseau 2003, Benson 2004).

Cho dù thời gian bán hủy ngắn hơn so với FTC, liều dùng một lần mỗi ngày cũng đã được cấp phép (DeJesus 2004). Một tác dụng có lợi khác nữa là 3TC có hiệu lực kháng virus viêm gan B dù rằng tác dụng này cũng bị hạn chế vì thuốc dễ bị kháng nhanh.

**FTC - Emtricitabine (Emtriva™)** là một dẫn chất cytidine, có cấu trúc sinh hóa khá giống 3TC nhưng có thời gian bán hủy dài hơn. Thuốc có khả năng dùng ngày 1 lần. Tương tự như 3TC, thuốc có tác dụng với HBV, dung nạp tốt và ít tương tác (Frampton 2005). Thuốc có ái tính thấp với polymerase ty thể nên nguy cơ gây độc tính ty thể là ít. Trong các nghiên cứu đơn trị cũng như nghiên cứu phối hợp với AZT, FTC cũng có hiệu quả tương đương 3TC (Rousseau 2003, Benson 2004). Tuy nhiên, cũng giống như 3TC hiệu lực của thuốc cũng bị hạn chế do đột biến gen ở vị trí M184V.

Sau những dữ liệu của nghiên cứu FTC-301, thuốc được cấp phép nhanh chóng vào năm 2003 (Saag 2004). Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù kép đã chỉ ra rằng FTC rõ ràng có hiệu quả và dễ dung nạp hơn hẳn d4T (Gallant 2006), cho dù điều này không phải là do sự khác biệt giữa FTC và 3TC. Nghiên cứu ALIZE đã xác nhận khả năng dung nạp lâu dài và hiệu lực của dạng phối hợp FTC+ddI+efavirenz uống ngày một lần (Molina 2005).

Ngày nay, FTC thực sự đã trở thành một thành phần quan trọng trong công thức điều trị HAART đặc biệt là các công thức uống ngày một lần khi phối hợp với tenofovir (Truvada™). Ngược lại, FTC mình nó thì có rất ít vai trò.

**TDF (Tenofovir - Viread™)** đóng vai trò như một thành phần ngăn chặn “giả” tác động vào enzyme sao chép ngược tương tự như các thuốc dạng nucleoside. Tuy nhiên, ngoài đường pentose và base nucleic, do được monophosphoryl hóa nên nó được xếp vào nhóm thuốc tương tự nucleotide. Mô tả thực bản chất thì phải gọi nó là tenofovir DF (disoproxil fumarate = TDF) để chỉ dạng phosphonat, dạng này sẽ được enzyme estease huyết thanh tách thành phần phosphonat và lại được tái hoạt hóa trong nội bào thông qua 2 bước phosphoryl hóa (Robbins 1998).

Trong nghiên cứu 902 và 907, tenofovir được thêm vào thành phần HAART hiện thời và giúp giảm tải lượng virus xuống khoảng 0,6 log sau 48 tuần (Schooley 2002, Squires 2003).

Tenofovir được dung nạp khá tốt: tác dụng phụ cũng thấp như ở nhóm giả dược. Nghiên cứu 903 so sánh tenofovir với d4T ở bệnh nhân chưa từng điều trị đã thấy hiệu quả ít nhất cũng tương đương (Gallant 2004). Tuy nhiên tỷ lệ mắc viêm đa dây thần kinh và rối loạn lipid giảm rõ rệt. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu in vitro khi thấy dạng tenofovir phosphoryl hóa có ái lực thấp với enzyme polymerase của ty thể (Suo 1998). Nhờ những dữ liệu lâm sàng có tính thuyết phục và giấy phép được cấp từ năm 2001 làm cho thuốc được sử dụng rất rộng rãi hiện nay. Ngoài ra trong nghiên cứu 934, TDF+FTC tỏ ra tốt hơn hẳn AZT+3TC (Gallant 2006), đặc biệt nhờ các lợi điểm về khả năng dung nạp thuốc.

Việc sử dụng thuốc này rộng rãi đã làm lộ ra một số vấn đề rắc rối. Cần tránh phối hợp tenofovir + ddI do nhiều lý do (xem “Các phác đồ bậc 1 có vấn đề”). Một tương tác không mong muốn khác với atazanavir khiến thuốc PI này cần được làm tăng nồng độ (boosted) bằng ritonavir (Taburet 2004). Hiệu quả kém của liệu trình điều trị 3 thuốc “nuke” chứa tenofovir đã được khẳng định. Nếu việc thất bại điều trị về mặt virus học xảy ra thì thường là do đột biến ở vị trí K65R, một đột biến kháng thuốc nucleoside khó giải quyết.

Tuy nhiên nguy cơ tiềm tàng gây độc thận là một vấn đề nghiêm trọng đối với tenofovir (xem chương “HIV và bệnh thận), nó gây rối loạn chức năng thận từ mức nhẹ đến trung bình (Gallant 2005, Mauss 2005, Thompson 2006, Heffelfinger 2006). Các rối loạn chức năng thận ở mức nặng là rất hiếm. Trong nhóm thuần tập Thụy Sĩ, 46 trong số 2592 bệnh nhân (1,6%) phải ngừng TDF do độc tính thận, trung bình sau khoảng 442 ngày (Fux 2007). Một số ca suy thận do tenofovir cũng đã được báo cáo, một phần trong bệnh cảnh của hội chứng

Fanconi - một khiếm khuyết của vận chuyển chất ở ống lượn gần (Karras 2003, Schaaf 2003, Peyriere 2004). Bệnh nhân có bệnh thận cũng cần tránh điều trị bằng tenofovir, hoặc ít nhất cần giảm liều (Xem chương “Các thuốc”). Bệnh nhân cao tuổi hoặc nhẹ cân cũng thuộc nhóm nguy cơ (Crane 2006), cho dù không thể dự đoán bệnh nhân nào là có nguy cơ. Theo những dữ liệu hiện nay việc kiểm tra chức năng thận thường quy là điều quan trọng đối với bệnh nhân được điều trị với tenofovir.

#### *Lựa chọn “trụ cột” NRTI*

Cho đến tận bây giờ tất cả các công thức HAART đều có 2 loại nucleoside hay nucleotide đóng vai trò trụ cột (“nucleoside backbone”). Cùng với những hiểu biết về tác dụng gây độc ty thể của một số nucleoside thì quan điểm này đang được nhiều chuyên gia đặt dấu hỏi. Tuy nhiên các dữ liệu về dùng các kết hợp không chứa NRTI (xem “Phác đồ không NRTI”) vẫn còn rất sơ sài, vì thế hiện vẫn chưa có các khuyến cáo rộng rãi cho các chiến lược này.

Các thuốc nucleoside “trụ cột” trước đây thường có một dẫn chất thymidin, AZT hoặc d4T. Tuy nhiên do độc tính của cả 2 chất cũng như các vấn đề về kháng thuốc khó giải quyết đi đôi với các thất bại điều trị (xem chương “Kháng thuốc”), người ta có xu hướng chuyển sang các phác đồ không có dẫn chất thymidin. Các công thức phối hợp quan trọng nhất là TDF+3TC, TDF+FTC, và ABC+3TC. Các phối hợp này có lợi điểm là có thể chỉ định dùng ngày một lần và TDF+FTC hoặc ABC+3TC có thể uống chỉ một viên mỗi ngày. Chúng đã thay thế AZT+3TC.

#### **TDF+3TC/FTC**

Những dữ liệu tốt về điều trị bằng phác đồ chứa tenofovir (Molina 2004) đặc biệt khi phối hợp với efavirenz. Nghiên cứu Gilead 903 thấy dạng phối hợp TDF+3TC không chỉ có hiệu lực về virus học ngang bằng với d4T+3TC mà còn có khả năng dung nạp tốt hơn (Gallant 2004).

Kể từ khi FTC được giới thiệu ra thị trường dưới dạng viên phối hợp Truvada™ vào tháng 8/2004, tenofovir được dùng với FTC nhiều hơn so với 3TC. TDF+FTC là phối hợp phổ biến nhất trong các nghiên cứu pha III/IV. Nghiên cứu Gilead 934 (Gallant 2006) trên 509 bệnh nhân chưa từng điều trị, TDF+FTC được so sánh với AZT+3TC (đều phối hợp với efavirenz). Sau 48 tuần điều trị, số bệnh nhân đạt mức giảm virus xuống dưới 50 bản sao/ml cao hơn ở nhánh TDF+FTC (80% so với 70%). Sự khác biệt có lẽ là do dung nạp với AZT+3TC kém hơn với tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị cao hơn (9% so với 4%). Thất

bại về virus học và đột biến kháng thuốc tương đương giữa hai nhóm và đều ở mức độ hiếm xảy ra. Sau 96 tuần, không thấy có thêm sự khác biệt rõ rệt nào nữa, cho dù biểu hiện teo mỡ hiếm hơn ở nhánh TDF+FTC (Pozniak 2006). Trong tương lai, TDF sẽ ngày càng được dùng phổ biến hơn nếu không có các tai biến bất ngờ xảy ra có liên quan đến độc tính với thận.

### **ABC+3TC**

ABC+3TC là một lựa chọn ban đầu khác ngoài AZT+3TC, có thể ở dưới dạng thuốc kết hợp là Kivexa™ hoặc Epzicom™. Nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép CNA30024 cho thấy ABC+3TC không thua kém Combivir™ (DeJesus 2004). Thậm chí phối hợp này còn làm tăng CD4<sup>+</sup> T nhiều hơn, dù rằng nó gây dị ứng nhiều hơn (9 so với 3 %) (DeJesus 2004). Các nghiên cứu ZODIAC cũng chứng minh hiệu lực tốt của ABC+3TC và efavirenz (Moyle 2004). Trong nghiên cứu ABCDE, ABC+3TC có hiệu lực như d4T+3TC, nhưng ít độc tính hơn (Podzamczar 2006).

Cho tới nay chưa có nghiên cứu so sánh với TDF+FTC. Một lưu ý quan trọng là ABC+3TC có thời gian bán hủy ngắn hơn TDF+FTC. Hiện còn chưa rõ liệu điều này có nghĩa rằng ABC+3TC kém phù hợp hơn trong trường hợp bệnh nhân uống thuốc không đều đặn, và kháng thuốc cũng dễ xảy ra hơn.

Mặt khác lợi thế của ABC+3TC so với TDF+FTC là vị trí đột biến L74V thường xảy ra cùng với đột biến M184V và điều đó sẽ đi cùng với việc ít xảy ra kháng chéo hơn so với đột biến K65R.

Một trong số những bất lợi khi dùng phối hợp cùng với NNRTI là những nguy cơ xảy ra dị ứng cao của cả abacavir và NNRTI, làm cho rất khó xác định ban do NNRTI hay do dị ứng abacavir. Bởi vậy, chúng tôi không khuyến cáo dùng chúng cùng lúc bởi có thể làm hạn chế các lựa chọn trong tương lai.

Cũng cần ghi nhớ rằng hầu hết các nghiên cứu được trích dẫn ở đây đều nghiên cứu về phác đồ bậc 1. Trong việc điều trị bệnh nhân theo kinh nghiệm sẽ cần có rất nhiều điều chỉnh đặc biệt cho phù hợp với từng bệnh nhân ví dụ như theo kết quả của sự kháng thuốc hoặc của bệnh nhân có khả năng chịu đựng được thuốc hay không. Tuy vậy các phối hợp bất lợi nêu ở dưới đây vẫn nên được tránh nếu có thể.

## **AZT+3TC**

Trong nhiều hướng dẫn quốc tế, AZT+3TC vẫn còn được coi là phác đồ “trụ cột” chuẩn cho lựa chọn phác đồ bậc 1. Người ta đã có nhiều kinh nghiệm về phác đồ phối hợp này hơn các dạng khác. Về mặt kháng thuốc phác đồ này có nhiều điểm thuận lợi vì đột biến ở vị trí M184V thường xảy ra khi điều trị bằng 3TC lại làm tăng nhạy cảm với AZT. AZT+3TC thường được dùng dưới dạng Combivir™. Mặc dù trong nghiên cứu để cấp phép cho Combivir™ đã chỉ ra rằng không có độc tính đặc biệt nào (Eron 2000), nhưng theo kinh nghiệm của chúng tôi liều 300 mg AZT trong Combivir™ là quá cao so với một số bệnh nhân (ví dụ phụ nữ có thai) và có thể dẫn đến thiếu máu. Ở những ca này tốt hơn hết là thử dùng dạng AZT và 3TC dạng viên rời nhau và liều AZT có thể giảm xuống 250mg.

Về hiệu lực, AZT+3TC có thể coi là tương đương với dạng phối hợp d4T+3TC (Foudraine 1998, Eron 2000, Squires 2000), hoặc AZT+FTC (Benson 2004). Nghiên cứu ACTG 384 cũng chỉ ra rằng AZT+3TC ưu việt hơn hẳn so với d4T+ddI (Robbins 2003, Shafer 2003), càng khẳng định vai trò của phối hợp này trong phác đồ chuẩn. Tuy nhiên, tỷ lệ teo mỡ thấp hơn lúc ban đầu (Molina 1999) thực sự cuối cùng vẫn xảy ra nhưng chậm hơn so với d4T+ddI. Nghiên cứu Gilead 934 thấy AZT+3TC kém hiệu lực (kém khả năng dung nạp) hơn so với TDF+FTC (Gallant 2006, Pozniak 2006). Khác với ABC+3TC, phục hồi miễn dịch tỏ ra kém hơn (DeJesus 2004).

### **Các “trụ cột” không tốt hoặc không được khuyến cáo**

Gần như hầu hết các hướng dẫn điều trị hiện nay đều khuyến cáo rõ nên tránh dạng phối hợp d4T+ddI thường dùng trước đây. Chúng gây ngộ độc ty thể quá nhiều và hoạt tính kém hơn so với AZT+3TC (Robbins 2003). Trong trường hợp điều trị thất bại thì thường có các đột biến thymidin (thymidine analog mutations - TAMs), đột biến này làm hạn chế các lựa chọn điều trị trong tương lai. Nhìn nhận trong phạm vi các lựa chọn thuốc có thể đối với các thuốc nucleoside hiện nay thì ddI+d4T không còn là lựa chọn phù hợp cho công thức bậc 1.

d4T+3TC là một phối hợp khác đã được khuyến cáo chỉ áp dụng cho phác đồ bậc 1 trong một số trường hợp nhất định. Mặc dù là thuốc dễ dung nạp nhưng d4T thường gây độc khi dùng kéo dài. Những nghiên cứu như ABCDE hay 903 đã chỉ ra rằng d4T+3TC gây loạn dưỡng lipid nhiều hơn ABC+3TC hay TDF+3TC (Podzameczer 2006, Gallant 2004). Hiện nay chúng tôi chỉ dùng phối hợp này khi mà cả AZT và tenofovir đều không thể dùng được vì các bệnh lý song hành khác, ví dụ bệnh thận hoặc bệnh nhân thiếu máu, bệnh nhân mà hội chứng quá



mẫn khó kiểm soát (nhiễm khuẩn kèm theo, dung nạp kém). Nếu đã bắt đầu bằng phác đồ d4T+3TC thì nên nhanh chóng thay bằng phác đồ khác.

Bởi lẽ ddI cần được uống khi đói và đặc biệt hay gây các vấn đề về dạ dày-ruột nên phối hợp AZT+ddI bị chống chỉ định (AZT dung nạp tốt hơn nếu uống sau khi ăn). TDF+ddI cũng tương đối độc và một số nghiên cứu trong vài năm gần đây cho thấy hiệu lực về virus hoạc và miễn dịch tương đối thấp (Xem “Các phác đồ điều trị bậc 1 có vấn đề”). TDF+ABC có vẻ có vấn đề do kháng thuốc xuất hiện nhanh chóng. AZT+d4T hay FTC+3TC đều có tương tác đối kháng.

### **Các thuốc ức chế sao chép ngược không nucleoside (NNRTI)**

#### *Cơ chế tác dụng và hiệu lực của thuốc*

Các NNRTI được giới thiệu lần đầu năm 1990. Giống như các nucleoside, đích tác động của chúng là enzyme sao chép ngược. Tuy vậy NNRTI gắn trực tiếp và không cạnh tranh với enzyme ở vị trí gần sát với nơi gắn các nucleoside. Kết quả là làm phong bế hoàn toàn vị trí gắn các chất xúc tác giúp hoạt hóa enzyme sao chép ngược, làm giảm đáng kể quá trình tổng hợp nucleic.

Ngược lại với các NRTI, các thuốc NNRTI không cần hoạt hóa nội bào. Ba loại thuốc NNRTI - nevirapine, delavirdine và efavirenz – đã được giới thiệu ra thị trường từ những năm 1996 - 1998. Mặc dù những nghiên cứu như ACTG 241 hay INCAS đã chứng minh rõ ràng sự vượt trội của phác đồ 3 thuốc so với phác đồ 2 thuốc “nuke” (D’Aquila 1996, Raboud 1999, Conway 2000), nhưng sự “gia tăng” sử dụng của NNRTI là khá dè dặt và không nhận

được sự quan tâm của giới truyền thông như các thuốc PI. Điều này gây bởi các kết quả quan sát lúc đầu thấy rằng việc dùng NNRTI đơn trị (ví dụ thêm chỉ một NNRTI vào một phác đồ đã thất bại) không đem lại hiệu quả lâm sàng. Cũng có một số khó khăn ban đầu trong việc xử lý sự gia tăng của kháng thuốc: nguy cơ kháng thuốc không chỉ rất cao mà còn có thể xuất hiện khá nhanh. Một khi kháng thuốc đã xảy ra thì hầu như sẽ kháng với cả nhóm thuốc này. Nếu chờ quá lâu và để virus không bị ức chế hoàn toàn thì hầu như sẽ dẫn đến kháng hoàn toàn đối với nhóm thuốc này. Chỉ cần một đột biến ở vị trí gắn kỵ nước (đột biến K103N) là đủ loại bỏ toàn bộ cả nhóm thuốc. Kháng thuốc còn gặp ở những bà mẹ được nhận liều duy nhất nevirapine để phòng ngừa lây truyền dọc. Trong những nghiên cứu lớn về việc phòng lây truyền từ mẹ sang con bằng nevirapine liều duy nhất lúc gần sinh cho thấy tần xuất đột biến kháng NNRTI vào khoảng từ 14% đến tệ hại nhất là 65% (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Điều này được hỗ trợ bởi thời gian bán hủy dài của thuốc (Muro 2005). Bởi vậy, thuốc cần được ngừng vài ngày trước khi ngừng các thuốc khác nếu thực sự cần ngắt đoạn điều trị (xem chương “Ngắt đoạn điều trị”). Sự kháng thuốc nhanh của nhóm này cũng được phản ánh ở sự gia tăng của kháng thuốc nguyên phát: trong những năm 2001-2002 khoảng 10% số ca nhiễm cấp có kháng NNRTI (Wensing 2005). Nếu đã có đột biến kháng I thì không nên điều trị tiếp tục bằng NNRTI nữa - sẽ không có sự thay đổi nào về miễn dịch hoặc tình trạng virus học (Picketty 2004), bởi lẽ khả năng nhân lên của virus có đột biến kháng NNRTI lại không bị giảm sút như những trường hợp có đột biến kháng PI hay NRTI. Mặc dù có những vấn đề liên quan đến nguy cơ kháng thuốc, rất nhiều nghiên cứu đều cho thấy NNRTI có hiệu quả tuyệt vời nếu phối hợp cùng với các thuốc nucleoside. Các dữ liệu về miễn dịch học cũng như virus học ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV cho thấy các thuốc NNRTI cũng có hiệu lực tương đương nếu không muốn nói là vượt trội hơn so với các thuốc PI (Staszewski 1999, Torre 2001, Podzameczer 2002, Robbins 2003). Các nghiên cứu mới đây như ACTG 5192 và FIRST cũng thấy có sự vượt trội (MacArthur 2006, Riddler 2006). Tuy nhiên, ngược lại với trường hợp các PI, giá trị lâm sàng của NNRTI vẫn chưa được chứng minh vì rằng các nghiên cứu để đưa đến việc cấp phép cho các thuốc này đều dùng các chỉ số phụ khác. Hiệu lực của NNRTI trên các bệnh nhân đã từng được điều trị ARV hầu như yếu hơn so với các loại PI (Yazdanpanah 2004).

Liều dùng đơn giản và nhìn chung là dung nạp thuốc tốt giúp nevirapine và efavirenz trở thành thành phần quan trọng của công thức HAART, và các công thức này được xếp trên các công thức chứa PI. Trải qua vài năm vừa qua, nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên đã chứng minh rằng nếu đã đảm bảo ức chế được virus thì hoàn toàn có thể chuyển từ PI sang NNRTI. Sử

dụng NNRTI đôi khi đem lại hiệu lực tốt hơn so với tiếp tục dùng các công thức chứa PI (xem mục “Khi nào thay đổi HAART”).

Cũng giống efavirenz, nevirapine được chuyển hóa bởi hệ cytochrome p450 (Miller 1997). Nevirapine là một chất cảm ứng, trong khi efavirenz vừa là chất cảm ứng và chất ức chế p450. Nếu phối hợp efavirenz với saquinavir hay lopinavir thì tác dụng trở nên quá mạnh tới mức cần điều chỉnh lại liều dùng.

Cho tới nay chưa có nghiên cứu nào đưa ra bằng chứng dứt khoát rằng một loại NNRTI nào mạnh hơn loại nào. Mặc dù delavirdine sẽ không đóng một vai trò rõ ràng nào nữa bởi nhiều lý do khác nhau (xem mục sau), nevirapine và efavirenz vẫn có thể đứng ngang nhau. Nhiều nghiên cứu thuần tập trong những năm vừa qua đã gợi ý rằng efavirenz có vượt trội hơn đôi chút (Phillips 2001, Cozzi-Lepri 2002). Tuy nhiên, những nghiên cứu này chỉ có giá trị hạn chế vì các nhóm bệnh nhân rất không thuần nhất. Nói chung, sự khác biệt là nhỏ ở những bệnh nhân chưa từng điều trị (Nunez 2002). Trong nghiên cứu 2NN ("The Double Non-Nucleoside Study"), lần đầu tiên 2 thuốc được so sánh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên tầm cỡ lớn (Van Leth 2004). Tổng cộng 1.216 bệnh nhân được nhận thuốc nuke “trụ cột” là d4T+3TC với hoặc nevirapine 1 x 400 mg, nevirapine 2 x 200 mg, efavirenz 1 x 600 mg hay efavirenz 1 x 800 mg cộng thêm nevirapine 1 x 400 mg. Chỉ có sự khác biệt rõ ràng về mặt virus học là nhóm dùng efavirenz ưu thế hơn nhóm dùng 2 NNRTI, chủ yếu do độc tính của nhóm 2 NNRTI cao hơn. Nhóm dùng nevirapine liều 1 x 400 mg có các tác dụng phụ về gan mật xảy ra nhiều hơn nhóm dùng efavirenz; mặt khác ở nhóm dùng nevirapine có tác động trên lipid ưu thế hơn. Ngộ độc gan liên quan đến liều nevirapine một lần mỗi ngày chỉ được thông báo duy nhất tại một trung tâm ở Thái lan (Storfer 2005). Cũng như các nghiên cứu khác về thay đổi thuốc như thử nghiệm NEFA (Martinez 2003), nghiên cứu 2NN đã chứng minh rằng sự lựa chọn NNRTI phải được dựa vào sự khác biệt về mặt tác dụng phụ và phải tính đến các yếu tố cụ thể của bệnh nhân (Xem: Sheran 2005). Một NNRTI thế hệ hai, etravirine, có tác dụng với cả virus kháng NNRTI sẽ được lưu hành vào năm 2007 trong các chương trình tiếp cận mở rộng.

### *Đặc điểm từng thuốc*

**Nevirapine (Viramune<sup>TM</sup>)** là loại thuốc đầu tiên được cấp phép trong số các NNRTI.

Nevirapine phối hợp với AZT+ddI có lẽ là công thức phối hợp đầu tiên trong số các công thức HAART. Nó đã được khảo sát từ năm 1993 qua nghiên cứu ACTG 193A, và đã được khẳng định là vượt trội so với các phác đồ đơn trị hoặc phối hợp 2 loại thuốc ở các bệnh nhân

suy giảm miễn dịch nặng. Sự vượt trội này chỉ thể hiện ở quá trình diễn biến bệnh và sự khác biệt về mặt tỷ lệ sống không rõ ràng (Henry 1998). Hơn nữa phối hợp AZT + ddI + nevirapine đã được khảo sát kỹ trong nghiên cứu INCAS và ACTG 241 (Raboud 1999, D'Aquila 1996). Nevirapine cũng đã được đưa ra so sánh với PI trong nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên. Trong nghiên cứu Atlantic, d4T+ddI phối hợp với nevirapine cũng hiệu quả tương đương phối hợp với indinavir (van Leeuwen 2003). Nghiên cứu Combine thấy việc thêm nevirapine vào cùng với phối hợp AZT+3TC hiệu quả cao hơn so với việc phối hợp thêm nelfinavir (Podzamczek 2002). Dược động học của nevirapine cho phép dùng liều mỗi ngày một lần (Van Heeswijk 2000). Nhiều nghiên cứu khác nhau như 2NN hoặc Atlantic đã cho thấy sự thành công của liều 400 mg ngày một lần (van Leeuwen 2003, Van Leth 2004), dù rằng liều này vẫn chưa được chấp nhận ở tất cả các quốc gia. Một loại viên phóng thích chậm đang được chế tạo.

Nevirapine gây tăng men gan trong 20 % trường hợp, trong đó một số ca có thể khá nghiêm trọng. Luôn cần dẫn liều. Đã có một báo cáo rằng không nên dẫn liều nếu trước đó bệnh nhân đã được dùng efavirenz (Winston 2004) và điều này vẫn cần được xác nhận lại. Khi dùng nevirapine nên xét nghiệm men gan 2 tuần một lần trong vòng 8 tuần đầu. Phát ban có thể xuất hiện ở 15-20 % số bệnh nhân và có thể dẫn đến phải ngừng thuốc trong 7 % số bệnh nhân (Miller 1997). Phòng ngừa bằng antihistamin hay steroid cũng không ngăn ngừa được phát ban (GESIDA 2004, Launay 2004). Trong trường hợp có xuất hiện phát ban hoặc tăng men gan đơn thuần (tới gấp 5 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường), thì vẫn có thể tiếp tục dùng thuốc. Nhưng cần rất thận trọng nếu cả hai tình huống trên đồng thời xảy ra! Người ta khuyến cáo rằng nên ngừng thuốc nếu phát ban xuất hiện cùng với tăng men gan cho dù tăng nhẹ (gấp trên hai lần ngưỡng trên của giá trị bình thường). Cần nhớ rằng độc gan có thể xảy ra muộn sau vài tháng (Sulkowski 2002). Bệnh nhân có viêm gan mạn và các bệnh nhân nữ nhẹ cân đều có nguy cơ độc gan (Sulkowski 2000, Sanne 2005, Kappelhoff 2005). Nguy cơ cao cũng ở những bệnh nhân mà tình trạng miễn dịch còn tốt. Bệnh nhân nữ có T CD4 trên 250/ $\mu$ l có nguy cơ cao gấp 12 lần (11 so với 0.9 %), và FDA cũng đã đưa ra cảnh báo về vấn đề này từ năm 2004. Không nên dùng nevirapine ở bệnh nhân chưa từng điều trị ARV nếu CD4 ở trên ngưỡng 250 tế bào đối với nữ và 400 tế bào đối với nam. Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây đã không thể lập lại được mối liên hệ với tình trạng miễn dịch (Wolf 2006). Đặc biệt ở những bệnh nhân đã từng điều trị, khi chuyển sang NVP, nguy cơ độc gan cũng không tăng lên cho dù CD4 ở mức cao (De Lazzari 2006, Mocroft 2006).

Không có sự liên quan nào giữa tác dụng phụ và nồng độ thuốc trong huyết tương (Kappelhoff 2005). Đặc tính di truyền có thể có vai trò trong việc gây phản ứng với nevirapine – đặc biệt là typ HLA (Martin 2005) và một số biến thể gen vận chuyển thuốc (Haas 2006, Ritchie 2006).  $\gamma$ GT tăng rõ và kéo dài là rất hay gặp, điều này hay dẫn đến nghi ngờ oan cho bệnh nhân đã uống rượu quá mức độ cho phép.

Nevirapine có tác dụng tốt về mặt chuyển hóa lipid. Các nghiên cứu như Atlantic hoặc 2NN, đã phát hiện sự thay đổi lipid có lợi về cholesterol và triglycerides (Van der Valk 2001, Van Leth 2004) – và tác dụng này cũng tương tự như đối với efavirenz dù rằng ở mức thấp hơn (Fisac 2005). Liệu các tác dụng tốt này sẽ có ứng dụng lâm sàng thế nào và có giúp phòng ngừa các biểu hiện tim mạch hay không thì vẫn còn chưa rõ.

**Efavirenz (Sustiva™ hay Stocrin™)** là thuốc NNRTI thứ 3 được chấp nhận, và là thuốc đầu tiên trong nhóm này đã chứng tỏ rằng NNRTI ít nhất cũng có hiệu quả tốt hơn PI trên những bệnh nhân chưa từng được điều trị hoặc chỉ mới được điều trị trong thời gian ngắn. Đặc biệt nghiên cứu 006 đã chỉ ra sự vượt trội của efavirenz so với indinavir (Staszewski 1999). Từ đó, efavirenz đã được so sánh với nhiều loại thuốc khác trong nhiều nghiên cứu. Và efavirenz thường là tốt. Nghiên cứu ACTG 5095 thấy efavirenz tốt hơn abacavir khi phối hợp với AZT+3TC (Gulick 2004); Nghiên cứu ACTG 384 thấy nó tốt hơn nelfinavir (Robbins 2003, Shafter 2003); và trong nghiên cứu AI424-034 thì ít nhất nó cũng có hiệu lực ngang bằng với atazanavir (Squires 2004). ACTG 5192 thì thấy thuốc còn vượt trội hơn so với lopinavir/r (Riddler 2006).

Các triệu chứng thần kinh trung ương ở mức độ vừa phải là thường xảy ra khi sử dụng efavirenz, bởi vậy nên dùng thuốc vào ban đêm, trước khi đi ngủ. Bệnh nhân phải được báo trước về những tác dụng phụ này, chúng bao gồm cả hoa mắt, chóng mặt và tê bì, nhưng cũng có thể ở dạng những giấc mơ sống động hoặc kể cả ác mộng. Hơn nữa, bệnh nhân cũng phải được cảnh báo khi làm những công việc có nguy hiểm tiềm tàng như lái xe hay vận hành máy móc. Tác dụng phụ có lẽ liên quan đến nồng độ thuốc cao trong máu (Marzolini 2001) và ở người châu Phi da đen có vẻ có tố chất di truyền thuận lợi cho điều đó hơn (Haas 2004). Nhiều nghiên cứu cho thấy efavirenz phá vỡ cấu trúc bình thường của giấc ngủ (Gallego 2004). Trong một nghiên cứu thấy: sau 4 tuần điều trị bằng efavirenz có 66 % bệnh nhân kêu ca về triệu chứng chóng mặt, 48 % có các giấc mơ bất thường, 37 % thấy luôn buồn ngủ và 35 % mất ngủ (Fumaz 2002). Mặc dù các triệu chứng này có vẻ tiêu giảm dần trong liệu trình

điều trị nhưng vẫn có 1/5 số bệnh nhân các triệu chứng tồn tại kéo dài (Lochet 2003). Trong những trường hợp này, efavirenz cần được thay bằng thuốc khác.

Các vấn đề về gan mật ít xảy ra hơn với nevirapine, và liều dẫn là không cần thiết. Ngược lại với nevirapine, nhờ thời gian bán hủy của efavirenz dài nên việc dùng liều ngày 1 lần là đảm bảo và liều này đã được cấp phép nhiều năm nay. Tuy nhiên, tác động trên lipid không được thuận lợi như nevirapine. Chứng vú to nam giới thường xảy ra khi điều trị với efavirenz, điều này không chỉ là gánh nặng tâm lý mà nó còn gây đau (Rahim 2004). Ở những ca như vậy, efavirenz cũng cần được thay bằng nevirapine nếu có thể.

Efavirenz cũng chống chỉ định ở phụ nữ có thai. Ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, cần lưu ý đặc biệt khi dùng efavirenz và nếu người đó có khả năng mang thai thì nên dùng nevirapine.

Bảng 2.2. Tần xuất các tác dụng phụ quan trọng nhất của nevirapine và efavirenz (Số liệu lấy từ các nghiên cứu khác nhau đã trích dẫn trong chương này)		
	<b>Nevirapine</b>	<b>Efavirenz</b>
Tác dụng phụ trên TK trung ương	Hiếm	58-66 %
Tác dụng phụ nghiêm trọng trên TK trung ương	Rất hiếm	5-7 %
Nhiễm độc gan	17 %	8 %
Rối loạn lipid máu	Không	Thường có
Vú to nam giới	Không	Đôi khi
Phát ban	15 %	5 %

**Delavirdine (Rescriptor™)** là thuốc NNRTI thứ 2 được FDA cấp phép vào tháng 4 năm 1997. Bởi số viên nhiều và phải dùng thuốc 3 lần mỗi ngày nên hiện nay delavirdine hiếm khi được kê đơn. Delavirdine không được cấp phép ở châu Âu vì năm 1999 hồ sơ xin cấp phép bị loại do không đủ dữ liệu chứng tỏ hiệu lực thuốc. Tuy vậy, delavirdine có vẻ có hiệu quả như những loại NNRTI khác (Conway 2000). Trong nghiên cứu DLV 21, AZT+3TC+delavirdine so sánh với AZT+3TC và AZT+delavirdine trên 369 bệnh nhân, hầu hết là chưa từng được điều trị ARV. Sau một năm điều trị, 68 % bệnh nhân có tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml ở nhóm phối hợp 3 thuốc so với chỉ dưới 10% ở hai nhóm còn lại (Conway 2000). Phát ban (30 %) có lẽ hay xảy ra hơn so với các NNRTI khác. Delavirdine làm tăng nồng độ một số thuốc PI trong huyết tương (Harris 2002). Tuy nhiên, sử dụng điều này như một chiến lược tăng cường điều trị không được chấp nhận rộng rãi.

### Tài liệu tham khảo

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>

46. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=10853971>
47. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700448>
48. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>
49. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005, 192:958-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=16107947>
50. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004, 18:572-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090815>
51. Wolf E, Koegl C, Theobald T, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. Abstract H1063, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
52. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials. *BMJ* 2004, 328:249. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742351>

## **Thuốc ức chế Protease (PI)**

### *Cơ chế tác dụng và hiệu lực*

Enzyme protease của HIV cắt các gag-pol polyprotein của virus thành các tiểu phần chức năng. Nếu enzyme protease bị ức chế và quá trình phân cắt bị ngăn trở thì sẽ tạo ra các tiểu thể virus không có khả năng lây nhiễm. Nhờ những hiểu biết về cấu trúc của các protease virus mã hóa mà những loại thuốc ức chế protease đầu tiên đã được tạo ra vào những năm đầu thập kỷ 90; Những chất này đã được sửa đổi bằng nhiều cách để chúng ăn khớp chính xác vào vị trí hoạt động của enzyme protease của HIV (review: Eron 2001).

Từ năm 1995, PI đã tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị HIV. Ít nhất đã có 3 nghiên cứu lớn với những kết quả lâm sàng cuối cùng khẳng định hiệu lực của indinavir, ritonavir và saquinavir (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Mặc dù các thuốc PI lúc đó đã bị chỉ trích nhiều vì phải uống nhiều lần và các tác dụng phụ (xem sau đây) nhưng chúng vẫn là một thành phần quan trọng của HAART. Cùng với những hiểu biết ngày càng nhiều về khả năng gây độc tính ty thể của các thuốc nucleoside và thông qua sự ra đời của những dạng PI dễ uống hơn, những thuốc trong nhóm này đang trải qua một thời kỳ phục hưng và bây giờ thậm chí người ta còn khám phá những công thức dùng PI đơn độc.

Cũng giống như các thuốc NNRTI, ban đầu đã xảy ra một cuộc tranh đua giữa các công ty dược trong việc đưa ra loại thuốc PI nào có hiệu lực cao hơn. Tuy nhiên chỉ có rất ít nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên được thực hiện. Tuy sự khác biệt giữa các thành viên trong nhóm các thuốc PI là không đáng kể, vẫn có 2 thuốc đã bị ngừng lưu hành trên thị trường: đó là dạng

viên nang cứng saquinavir và ritonavir dùng đơn độc không phối hợp. Các phối hợp tăng cường PI (Boosted PI) có lẽ có hiệu quả cao hơn các công thức thuốc phối hợp không tăng cường (xem dưới).

Ngoại trừ các tác dụng phụ về dạ dày ruột và việc phải dùng thuốc nhiều lần, tất cả các loại thuốc PI khi điều trị kéo dài đều có các vấn đề - ở mức độ nhiều hoặc ít - gây rối loạn phân bố mỡ và rối loạn lipid máu (Xem: Nolan 2003). Loạn nhịp tim (Anson 2005) và suy giảm tình dục cũng xảy ra với các thuốc PI (Schrooten 2001), mặc dù các dữ liệu chưa khẳng định điều này (Lallemand 2002).

Có một tỷ lệ kháng chéo cao giữa các thuốc trong nhóm PI. Điều này đã được mô tả ngay từ trước khi thuốc PI được đưa ra thị trường (Condra 1995). Tất cả các thuốc PI đều ức chế hệ enzyme CYP3A4 và tương tác với rất nhiều thuốc (xem mục “Tương tác thuốc”). Ritonavir ức chế mạnh nhất và saquinavir có lẽ là thuốc ức chế yếu nhất.

*Vì sao phải “tăng cường PI” (boosted) ?*

Ritonavir là một chất có khả năng ức chế mạnh isoenzyme 3A4, một dưới nhóm chức năng của hệ enzyme gan P450. Sự ức chế enzyme này của gan và dạ dày ruột cho phép tăng cao một số thông số quan trọng nhất trong chuyển hóa của hầu hết các thuốc PI, hay còn gọi là được “tăng cường” (Kempf 1997): nồng độ tối đa (Cmax), ngưỡng tối thiểu (Ctrough) và thời gian bán hủy. Sự tương tác giữa ritonavir và các PI khác làm đơn giản hóa các công thức điều trị hàng ngày bằng cách làm giảm số lần và số viên thuốc phải uống mỗi ngày, trong nhiều trường hợp thuốc không phụ thuộc vào thức ăn.

Một số PI hiện nay có thể dùng với công thức uống 2 lần mỗi ngày. Những thử nghiệm hiện tại đang nghiên cứu khả năng dùng liều mỗi ngày một lần.

Tăng cường bằng ritonavir thường được biểu thị bằng cách thêm chữ “/r” vào đằng sau tên thuốc. Việc tăng cường có thể hiệu quả trên những chủng virus kháng thuốc nhờ vào việc làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương (Condra 2000). Kháng thuốc hiếm khi gặp khi điều trị PI tăng cường, ít nhất ở những bệnh nhân chưa từng điều trị ARV bởi hàng rào kháng thuốc cao. Theo nhiều chuyên gia, bệnh nhân có tải lượng virus cao cần phải dùng PI tăng cường ngay từ khi bắt đầu điều trị. Cho dù phần lớn các dữ liệu cho tới nay là từ lopinavir/r, điều này cũng đúng với fosamprenavir/r (Eron 2006), atazanavir/r (Malan 2006) và saquinavir/r (Ananworanich 2006). Tăng cường nelfinavir bằng ritonavir là vô ích bởi vì khi đó nồng độ của thuốc trong huyết tương không tăng đáng kể (Kurowski 2002).



Tăng cường bằng ritonavir cũng đi cùng với nhiều nguy cơ do nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức độ rất khác nhau về tùy thuộc từng cá thể. Nồng độ đỉnh của thuốc tăng lên có thể gây tác dụng phụ nhiều hơn. Nếu có nghi ngờ (giảm hiệu lực thuốc, tác dụng phụ), cần phải đo nồng độ thuốc trong huyết tương ở những ca dùng thuốc tăng cường, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh lý gan nặng. Trừ trường hợp tăng cường atazanavir, tất cả các phối hợp tăng cường đều gây tăng lipid máu (Van der Valk 2003).

	Liều (mg)	Số viên*/ngày	Chú thích
Atazanavir/r	1 x 300/100	1 x 3	Chỉ được chấp nhận để điều trị các bệnh nhân đã từng được điều trị ARV
Darunavir/r	2 x 600/100	2 x 3	Chỉ sẵn có trong EAP**
Fosamprenavir/r	2 x 700/100	2 x 2	Nên dùng để thay thế amprenavir
Fosamprenavir/r	1 x 1400/200	1 x 4	Chỉ được chấp nhận cho bệnh nhân chưa từng điều trị PI
Indinavir/r	2 x 800/100	2 x 3	Tỷ lệ sỏi thận cao (?)
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 3	Dạng phối hợp liều cố định duy nhất
Lopinavir/r	1 x 800/200	1 x 6	Hiện chỉ được chấp nhận tại Mỹ
Saquinavir/r	2 x 1000/100	2 x 3	Có giấy phép chính thức cho công thức tăng cường
Tipranavir/r	2 x 500/200	2 x 4	Chỉ được chấp nhận cho bệnh nhân đã từng được điều trị ARV

\* Số viên, bao gồm cả ritonavir. \*\*EAP = Chương trình tiếp cận mở rộng

*Tình loại thuốc: Những đặc điểm và vấn đề đặc biệt*

**Amprenavir (Agenerase™)** là thuốc PI thứ 5 xâm nhập thị trường châu Âu vào tháng 6 năm 2000. Sau khi fosamprenavir được cấp phép (Telzir™, xem mục tiếp) thì amprenavir đã bị thay thế năm 2004 (Rodriguez 2004). Chỉ còn dạng huyền dịch và dạng viên 50mg cho trẻ em là vẫn còn sẵn có trên thị trường.

**Atazanavir (Reyataz™)** là loại thuốc PI dùng ngày một lần đầu tiên được cấp phép năm 2004. Hiện nay nó chỉ được cấp phép sử dụng cho bệnh nhân đã từng điều trị ARV trước đó. Để mở rộng phạm vi cấp phép, thuốc đang được thử nghiệm so sánh với lopinavir ở bệnh nhân chưa từng điều trị ARV. Trong các nghiên cứu pha II, thuốc này dung nạp tốt hơn nelfinavir, trong khi độ mạnh kháng virus là tương đương (Murphy 2003, Sanne 2003). Trong một nghiên cứu pha III, atazanavir đã chứng tỏ hiệu lực kháng vi rus tương đương với efavirenz (Squires 2004). Khi không được tăng cường, atazanavir hơi kém tác dụng so với lopinavir trên các bệnh nhân đã từng được điều trị ARV (Cohen 2005). Có vẻ điều này không xảy ra nếu ritonavir được dùng để tăng cường thêm, ít nhất khi không có nhiều đột biến

kháng PI (Johnson 2006). Đột biến gây kháng nguyên phát của thuốc này là đột biến I50L. Đột biến này không làm suy giảm độ nhạy của các thuốc PI khác, thậm chí có thể còn làm tăng chúng (Colonna 2003). Mặt khác, có rất nhiều các đột biến gây kháng chéo cũng như độ nhạy cảm của nhiều chủng virus kháng PI mức độ vừa cũng giảm (Schnell 2003).

Ngược lại với các PI khác, atazanavir không có hại với lipid (Sanne 2003, Squires 2004, Johnson 2006), và đây là một ưu thế nữa ngoài liều dùng ngày 1 lần. Các dữ liệu chứng tỏ có sự cải thiện về lipid ở những bệnh nhân đang dùng các PI khác được chuyển sang dùng atazanavir (Wood 2004, Gatell 2006). Nó cũng không gây kháng insulin (Noor 2004). Trái với những báo cáo trước đây, tăng cường atazanavir bằng ritonavir thực ra vẫn gây bất lợi cho lipid máu (Malan 2006). Việc tăng cường cho atazanavir bằng ritonavir được khuyến cáo khi phối hợp với NNRTI hay tenofovir do các thuốc này gây giảm nồng độ atazanavir (Le Tiec 2005). Các tương tác thuốc bất lợi đặc biệt xảy ra khi phối hợp với thuốc ức chế bơm proton (xem chương “tương tác thuốc”).

Có một vấn đề với atazanavir, đó là trên một nửa số bệnh nhân từng có tăng bilirubin, có thể tới độ 3-4 ở khoảng 1/3 số trường hợp (xảy ra thường xuyên hơn khi boosting). Một số bệnh nhân thậm chí còn tới mức hoàng đả. Cơ chế của nó gần giống như cơ chế của hội chứng Gilbert (và do có sự tăng nồng độ khi dùng với indinavir nên không được kết hợp hai thuốc này); Có sự giảm kết hợp bilirubin tại gan. Gần đây một yếu tố di truyền đã được mô tả (Rotger 2005). Mặc dù tăng bilirubin máu được cho là vô hại và chỉ có một vài ca có bệnh lý gan nghiêm trọng đã được mô tả (Eholie 2004), vẫn cần theo dõi chức năng gan khi dùng atazanavir và nên ngừng điều trị thuốc này trong trường hợp vàng da hoặc tăng bilirubin rõ rệt (5-6 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường). Cho dù vậy, hiện nay atazanavir vẫn đang cạnh tranh với lopinavir để dành vị trí PI được kê đơn nhiều nhất.

Darunavir (Prezista, trước đây là TMC-114) là một PI được tạo ra bởi công ty Virco/Tibotec của Bỉ (đã được Johnson & Johnson mua lại). Do có hiệu lực rất tốt đối với các virus kháng PI (Koh 2003, King 2004), darunavir hiện nay là thuốc được chú ý nhiều nhất trong điều trị HIV. Hai nghiên cứu pha IIb, POWER 1 (USA) và 2 (châu Âu) đã đẩy nhanh quá trình cấp phép cho darunavir vào tháng 6/2006 ở Mỹ để dùng cho những bệnh nhân đã từng điều trị. Thuốc được cấp phép vào đầu 2007 ở châu Âu và chương trình tiếp cận mở rộng đang được thực hiện.

Nghiên cứu POWER thực hiện trên 600 bệnh nhân. Tiền sử điều trị rất phức tạp, với đủ 3 nhóm thuốc (trung vị 11 thuốc) và có nhiều đột biến kháng thuốc. Các liều darunavir khác

nhau (có tăng cường bằng ritonavir) đã được so sánh với một PI khác (cũng được tăng cường ritonavir). Ở nhóm bệnh nhân dùng liều 600 mg (600/100 bid), tải lượng virus vẫn dưới mức 50 bản sao/ml ở 46% thậm chí sau 48 tuần (Lazzarin 2006) – tốt hơn rõ rệt so với nhóm chứng (10%), ở một nhóm bệnh nhân vốn trước đó còn rất ít lựa chọn điều trị và chưa thấy thành công. Nghiên cứu POWER 3, một nghiên cứu không ngẫu nhiên đánh giá tính dung nạp lâu dài ở 458 bệnh nhân đã từng điều trị nhiều thuốc, đã khẳng định điều này (Saag 2006).

Tất nhiên hiệu quả của darunavir không phải là không giới hạn. Đã có 11 đột biến kháng thuốc được xác định trong nghiên cứu POWER, chủ yếu là ở các vị trí 32, 47, 50 và 87 (DeMeyer 2006), chỉ cần từ 3 đột biến trở nên là đã làm giảm hiệu quả của darunavir.

Darunavir thường được dung nạp tốt và ít gây tác dụng phụ hơn so với các PI khác (Lazzarin 2006). Rối loạn mỡ máu và tăng men gan (vốn xảy ra với đối thủ cạnh tranh tipranavir) ít gặp. Tương tác với lopinavir làm giảm nồng độ darunavir và do đó nên tránh phối hợp này. Điều tương tự áp dụng với sildenafil và một số dạng estrogen.

Hiện nay có nhiều nghiên cứu đang tiến hành với darunavir. Sẽ rất thú vị nếu biết kết quả so sánh với lopinavir ở bệnh nhân chưa từng điều trị (C211, ARTEMIS) và bệnh nhân đã từng điều trị (C214). Darunavir cũng đang được thử nghiệm kết hợp với etravirine (nghiên cứu DUET) và thử nghiệm dùng đơn độc. Kết quả các nghiên cứu này có lẽ sẽ được công bố trong 2-3 năm tới.

**Fosamprenavir (Telzir™ hoặc Lexiva™)**, là thuốc dạng ester can xi phosphat, tan và hấp thu tốt hơn amprenavir khiến số viên thuốc bệnh nhân phải uống ít đi rõ rệt. Fosamprenavir được cấp phép từ năm 2004 để điều trị cho cả bệnh nhân đã từng và chưa từng được điều trị ARV. Liều khuyến cáo có thể là: a) 1400 mg uống 2 lần/ngày (2 viên chia 2 lần), b) 700 mg uống 2 lần/ngày cộng thêm với 100 mg ritonavir uống 2 lần/ngày (2 viên chia 2 lần) hoặc c) 1400 mg cộng thêm với 200 mg ritonavir một lần/ ngày (4 viên 1 lần). Liều uống 1 lần mỗi ngày không được khuyến cáo cho các bệnh nhân đã từng được điều trị ARV trước đó và cũng giống như dạng thuốc không được tăng cường, nó không được cấp phép tại châu Âu. Một lợi điểm của thuốc này là nó không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do vậy thuốc có thể uống cả khi no hay khi đói.

Một số nghiên cứu đã so sánh fosamprenavir với các PI khác. Trong nghiên cứu NEAT, fosamprenavir khi không được tăng cường có hiệu lực cao hơn chút ít so với nelfinavir và dung nạp tốt hơn ở nhóm các bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV (Rodriguez-French

2004). Tuy nhiên tỷ lệ bỏ trị khá cao ở cả hai nhóm là hạn chế của nghiên cứu. Ở nghiên cứu SOLO, fosamprenavir được tăng cường uống một lần mỗi ngày có hiệu quả tương đương nelfinavir (Gathe 2004); cũng tương tự như khi so sánh với atazanavir/r trong một nghiên cứu nhỏ ALERT (Smith 2006). Không có hiện tượng kháng thuốc đối với dạng fosamprenavir/r sau 48 tuần điều trị (MacManus 2004). Trong nghiên cứu KLEAN, khi so sánh với lopinavir không thấy có sự khác biệt: ỉa chảy nặng (13% so với 11%), tăng cholesterol (11% so với 9%) không hề ít hơn ở nhóm fosamprenavir (Eron 2006). Trong nghiên cứu CONTEXT, fosamprenavir có hiệu quả không bằng lopinavir/r ở những bệnh nhân đã từng được điều trị PI, tuy vậy sự khác biệt cũng không có ý nghĩa lớn (Elston 2004). Giống như nevirapine, efavirenz có thể kích thích chuyển hóa amprenavir và làm giảm nồng độ thuốc (tới mức độ có ảnh hưởng lâm sàng). Điều này không xảy ra khi fosamprenavir được tăng cường bằng ritonavir. Cần lưu ý khi phối hợp thuốc với lopinavir bởi nồng độ của cả hai thuốc trong huyết thanh đều bị hạ thấp (AUC, Cmin). Điều này làm mất đi một lựa chọn hay cho phác đồ cứu cánh (xem “Tương tác thuốc”).

**Indinavir (Crixivan™)** là một thuốc PI lâu đời nhất, mà ngay từ ban đầu đã rất thành công ở những nghiên cứu lớn (Gulick 1997, Hammer 1997). Sau đó, sự thành công của indinavir không còn hằng định, ít nhất khi nó không được tăng cường (boosted): trong nghiên cứu Atlantic, nó có hiệu quả tương đương nevirapine (Van Leeuwen 2003), nhưng trong nghiên cứu 006 nó yếu hơn efavirenz rõ ràng (Staszewski 1999). Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi CNAAB3005 thấy indinavir có hiệu quả hơn abacavir, đặc biệt trên những bệnh nhân có tải lượng virus cao trước điều trị (Staszewski 2001). Trong nghiên cứu CHEESE và MaxCmin1, hiệu lực của nó tương đương với saquinavir-SGC (Cohen-Stuart 1999, Dragstedt 2003). Việc ít gắn với protein (60 %) có vẻ làm thuốc này thâm vào hệ thần kinh trung ương tốt hơn các loại PI khác (Martin 1999).

Tuy vậy, có một số vấn đề liên quan với indinavir. Trước hết, nó gây sỏi thận ở vào khoảng 5-25 % số bệnh nhân (Meraviglia 2002), và bởi vậy nó đòi hỏi phải bù nước tốt (ít nhất 1.5 lít mỗi ngày). Indinavir không được tăng cường (unboosted) cần được uống 3 lần mỗi ngày khi đói (Haas 2000), bởi vậy dạng tăng cường được khuyến cáo – dữ liệu dược động học tốt đã đạt được với liều dùng 2 x 800/100 mg mỗi ngày (Van Heeswijk 1999) - mặc dù điều này có thể làm tăng tỷ lệ tác dụng phụ (Arnaiz 2004). Trong nghiên cứu MaxCmin1, tỷ lệ bệnh nhân bỏ trị ở nhóm dùng indinavir/r cao hơn ở nhóm dùng saquinavir/r (Dragstedt 2003). Các tác dụng phụ đặc biệt khi uống indinavir bao gồm tác dụng phụ trên da và niêm mạc gợi ý đến

việc điều trị bằng retinoid: rụng tóc, khô da và môi, móng mọc ngược. Nhiều bệnh nhân còn có tình trạng tăng bilirubin không triệu chứng. Mặc dù có vẻ rằng liều dùng (và nhờ đó tác dụng phụ) có thể giảm đi ở hầu hết các bệnh nhân bằng cách tăng cường ritonavir và theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương, nhưng hiện nay indinavir vẫn chỉ có vai trò thứ yếu trong điều trị ARV.

**Lopinavir/r (Kaletra™)** được cấp phép tháng tư năm 2001 và là thuốc PI đầu tiên (và duy nhất) có một liều tăng cường ritonavir cố định làm tăng nồng độ lopinavir lên trên 100 lần 100 (Sham 1998). Từ giữa 2006, dạng viên nang mềm đã được thay bằng dạng viên nén bào chế theo công nghệ Meltrex. Dạng viên này có thể uống 2 viên ngày 2 lần và không phải bảo quản lạnh như trước. Từ tháng 5/2005, lopinavir/r được cấp phép ở Mỹ để dùng ngày 1 lần cho những bệnh nhân chưa từng điều trị (Johnson 2006). Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên lớn đang được tiến hành để so sánh dạng viên nang với dạng viên nén. Chưa rõ liệu kết quả của các nghiên cứu trước đây với viên nang có đúng với viên nén hay không.

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép ở các bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV, lopinavir/r vượt trội hơn hẳn so với công thức điều trị nelfinavir không tăng cường (Walmsley 2002). Điều này đặc biệt đúng về mặt dung nạp thuốc, hơn nữa là một lưu ý khi thất bại điều trị (Dragstedt 2005). Điều này có vẻ không đúng với các PI khác, ví dụ fosamprenavir (Eron 2006) và saquinavir (Slim 2006). Thậm chí lopinavir/r còn kém hơn so với efavirenz trong nghiên cứu ACTG 5142 (Riddler 2006), có lẽ do dung nạp kém hơn. Lopinavir/r cũng cho kết quả tương đối khá hơn so với saquinavir đã được tăng cường (trong dạng trình bày cũ Fortovase™) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mở (MaxCmin2) thử nghiệm trên quần thể không thuần nhất các bệnh nhân đã từng điều trị ARV. Điều này đặc biệt đúng về mặt dung nạp thuốc và hiệu quả điều trị (Dragstedt 2005). Ngược lại, trong 2 nghiên cứu lớn, hiệu lực về mặt virus học của lopinavir/r không cao hơn atazanavir (Johnson 2006) hoặc fosamprenavir (Elston 2004) – mặc dù cỡ mẫu của những nghiên cứu này khá nhỏ.

Sự xuất hiện kháng thuốc khi dùng lopinavir/r như thuốc điều trị bậc 1 có thể xảy ra, ít nhất về mặt lý thuyết (Kagan 2003, Conradie 2004, Friend 2004). Lopinavir/r có hàng rào kháng thuốc rất cao, và có vẻ trên thực tế cần tích lũy ít nhất 6-8 đột biến kháng thuốc thì mới đủ gây thất bại điều trị (Kempf 2002). Lopinavir/r đơn trị cũng đang được nghiên cứu (xem Chương 6).

Các tác dụng phụ về dạ dày-ruột (tiêu chảy, buồn nôn) thường được mô tả nhưng ít gặp hơn với dạng viên nén. Rối loạn phân bố mỡ và rối loạn mỡ máu xảy ra nhiều hơn so với nelfinavir (Walmsley 2002) nhưng không nhiều hơn so với fosamprenavir. Một số các tương tác cũng cần được lưu tâm (xem “Tương tác thuốc”). Liều thuốc cần phải tăng lên nếu dùng cùng với efavirenz và nevirapine.

**Nelfinavir (Viracept™)** được cấp phép vào năm 1998 và là thuốc PI thứ tư ngoài thị trường và trong một thời gian dài nó là một trong số những thuốc PI được dùng nhiều nhất. Liều 5 viên uống hai lần mỗi ngày cũng hiệu quả như dùng 3 viên ba lần mỗi ngày. Tăng cường bằng ritonavir không làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương (Kurowski 2002). Tác dụng phụ quan trọng nhất của nelfinavir là tiêu chảy, mà đôi khi là rất đáng kể. Ngoài ra thuốc dung nạp rất tốt. Trong nghiên cứu then chốt 511, 61 % số bệnh nhân dùng nelfinavir (cùng với AZT+3TC) có tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml sau 48 tuần điều trị (Saag 2001). Trong nghiên cứu ngẫu nhiên nhãn mở CNAF3007, tác dụng giảm tải lượng virus tương đương với abacavir (Matheron 2003).

Khi so sánh với NNRTI hoặc các PI khác, nelfinavir hầu như có hiệu lực kém hơn. Trong nghiên cứu Combine, nelfinavir yếu hơn (không có ý nghĩa) so với nevirapine (Podzamczek 2002). Trong nghiên cứu ACTG 384 và 364, nelfinavir tỏ ra kém hiệu lực hơn efavirenz đối với cả những bệnh nhân chưa từng điều trị ARV và bệnh nhân đã từng điều trị (Albrecht 2001, Robbins 2003). Cuối cùng, trong nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép M98-863, hiệu lực của nelfinavir kém hơn lopinavir/r (Walmsley 2002).

Nelfinavir hiếm khi có hiệu quả khi các công thức chứa PI khác đã thất bại (Lawrence 1999, Hammer 2002). Trong một số nghiên cứu, nelfinavir khi phối hợp cùng với saquinavir làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương lên rõ rệt dẫn đến tăng hiệu lực (Moyle 2000, Chavanet 2001). Tuy nhiên dạng phối hợp này không còn được chấp nhận do quá nhiều viên thuốc mỗi ngày và tình trạng tiêu chảy nhiều hơn.

**Ritonavir (Norvir™)** là thuốc PI đầu tiên có hiệu quả trên các kết cục lâm sàng (Cameron 1998). Tuy nhiên, hiện không còn dùng ritonavir như một PI đơn độc bởi lẽ sự dung nạp thuốc quá kém. Các khó chịu về dạ dày-ruột và loạn cảm quanh miệng gây cho bệnh nhân rất khó chịu, ritonavir bây giờ chỉ dùng để tăng cường cho các PI khác. Liều sử dụng cho mục đích này (100 mg bid) được dung nạp tốt hơn.

Ritonavir ức chế chuyển hóa chính nó thông qua con đường cytochrome P450. Hiệu lực của việc cảm ứng enzyme dẫn đến nguy cơ tương tác thuốc rất cao; bởi vậy nhiều thuốc bị chống

chỉ định khi đang dùng ritonavir. Các rối loạn chuyển hóa xảy ra nhiều hơn so với các PI khác. Các cảnh báo cần được thực thi trong trường hợp có giảm chức năng gan. Một điều quan trọng cũng cần phải thông báo cho bệnh nhân là viên nang ritonavir phải để nhiệt độ mát, đây sẽ là vấn đề khi bệnh nhân đi xa.

**Saquinavir** (trước đây là **Invirase™**, **Fortovase™**, nay là **Invirase 500™**) là thuốc PI đầu tiên được cấp phép cho điều trị HIV từ tháng 12 năm 1995 và đến bây giờ vẫn là một trong số ít các thuốc có hiệu lực được chứng minh dựa trên cơ sở kết cục lâm sàng (Stellbrink 2000). Tăng cường bằng ritonavir làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương lên đáng kể (xem Plosker 2003). Điều tương tự cũng áp dụng với việc dùng thuốc cùng với thức ăn. Saquinavir là thuốc dung nạp tốt - nó rất hiếm khi có tác dụng phụ nghiêm trọng. Bởi không gây vấn đề gì nếu điều trị một liệu trình ngắn nên saquinavir là một thuốc PI hấp dẫn đối với các bệnh nhân cần một công thức PI tăng cường. Các dạng thuốc viên nang gel cứng (Invirase™) và gel mềm (Fortovase™) đã được thay thế bằng viên nén Invirase 500™ từ 2005, với đặc điểm dược động học tương tự (Bittner 2005) đã làm giảm số thuốc phải uống xuống còn 6 viên mỗi ngày (2 x 2 viên 500 mg cộng thêm 2 x 1 viên ritonavir 100 mg).

Quả thực là rất nhiều dữ liệu từ thời dùng viên nang Fortovase™ không thể dễ dàng áp dụng sang cho dạng viên nén mới, nhưng vẫn cần đề cập ngắn gọn đến chúng tại đây. Trong nghiên cứu CHEESE, không có sự khác biệt giữa saquinavir viên nang mềm và indinavir (Cohen-Stuart 1999). Trong nghiên cứu MaxCmin1 thấy saquinavir viên nang mềm (SGC) cũng tốt ngang với indinavir khi được tăng cường bằng ritonavir, cả hai thuốc đều chứng tỏ được hiệu lực tương đương trong khi saquinavir dung nạp tốt hơn (Dragstedt 2003). Trong thử nghiệm MaxCmin2 dạng saquinavir tăng cường (SGC) kém hơn chút ít so với lopinavir/r (Dragstedt 2005). Trong thử nghiệm Staccato ở Thái Lan, 89 % số bệnh nhân đạt được tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml sau 24 tuần điều trị công thức ngày uống một lần (1,600mg saquinavir/100 mg ritonavir) (Ananworanich 2005). Với viên nén mới Invirase 500™, saquinavir một lần nữa trở thành lựa chọn ưa thích bởi tính chất dung nạp tốt của nó. Kết quả sơ bộ của nghiên cứu ít nhất cũng không thấy có sự kém thế nào rõ rệt so với lopinavir/r (Slim 2006).

**Tipranavir (Aptivus™)** - loại PI không peptid đầu tiên - được cấp phép tại châu Âu từ tháng 7 năm 2005 để điều trị cho các bệnh nhân đã từng điều trị ARV từ trước. Để tăng tính khả dụng, cần tăng cường bằng ritonavir 2 x 200 mg (McCallister 2004). Nên uống khi ăn no. Nồng độ thuốc trong huyết tương cũng tăng lên khi dùng cùng thức ăn có nhiều chất béo.

Tipranavir tỏ ra có hiệu lực tốt với các virus kháng PI (Larder 2000). Để được cấp phép, 2 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên pha III đã được tiến hành (RESIST-1 ở Mỹ và RESIST-2 ở châu Âu) trên 1,483 bệnh nhân đã được điều trị nhiều thuốc trước đó. Mỗi bệnh nhân đều được điều trị phác đồ nền tối ưu (optimized background therapy = OBT) cộng với tipranavir hoặc một PI để so sánh. Sau 48 và 96 tuần, tipranavir đã tỏ ra tốt hơn về cả miễn dịch lẫn virus học so với các loại PI được so sánh (Hicks 2006, Gazzard 2006). Hiệu lực vẫn được duy trì ngay cả khi có tới 8 đột biến trên gen RT và dưới 3 đột biến PI chính (L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V, and L90M) (Hall 2003, Baxter 2006). Vì vậy tipranavir là một lựa chọn quan trọng trong phác đồ cứu cánh. Hiện thuốc chưa được cấp phép cho bệnh nhân chưa từng điều trị ARV.

Trong các nghiên cứu RESIST, tăng triglyceride rõ hơn ở nhóm điều trị tipranavir so với nhóm PI so sánh (tăng triglycerid độ 3-4/100 năm điều trị là 31% so với 23%), và tăng transaminase rõ cũng gặp ở một số ca (ALT độ 3-4 là 10% so với 3%). Tuy nhiên, tỷ lệ gặp các tác dụng phụ khiến phải ngừng thuốc là tương đương giữa cả 2 nhóm (Hicks 2006). Phải theo dõi rất cẩn thận lipid và transaminase ở các bệnh nhân điều trị tipranavir.

Tipranavir có một số tương tác quan trọng. Không thể phối hợp với etravirin (Schöller 2006). Nồng độ lopinavir, saquinavir, và amprenavir trong huyết tương bị hạ xuống rõ rệt nếu dùng cùng tipranavir (Curry 2004), bởi thế liệu pháp dùng hai PI với tipranavir hiện nay không được cân nhắc. Ngược lại, phối hợp với maraviroc hoặc raltegravir là có thể (Abel 2005, Wennig 2006).

### **Thuốc ức chế virus xâm nhập (Entry inhibitors)**

Có 3 bước chủ yếu giúp HIV xâm nhập vào tế bào CD4 :

1. HIV gắn vào receptor của tế bào CD4,
2. Gắn với đồng thụ thể, và cuối cùng là:
3. Hòa nhập virus với tế bào.

Về mặt lý thuyết, mỗi bước nói trên của quá trình HIV xâm nhập đều có thể bị ức chế. Tất cả các nhóm thuốc cụ thể như thuốc ức chế gắn virus, đối kháng coreceptor và ức chế hòa màng hiện nay đều được tóm gọn chung là thuốc ức chế xâm nhập (xem chương sau). Vào năm 2003, T-20 – thuốc đầu tiên của nhóm này đã được cấp phép.

**T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon™)** là mẫu đầu tiên trong nhóm thuốc ức chế hòa màng. T-20 được cấp phép ở châu Âu và Mỹ từ tháng 5 năm 2003 để điều trị nhiễm HIV-1 ở những bệnh



nhân người lớn và trẻ em trên 6 tuổi đã từng điều trị ARV. Nên điều trị bệnh nhân trong khuôn khổ các nghiên cứu lâm sàng để thu lượm được thêm nhiều kinh nghiệm lâm sàng về loại thuốc mới này. Vì thuốc là một peptid tương đối lớn với 36 acid amin, nó cần được chỉ định tiêm dưới da (Xem: Oldfield 2005). Nó gắn với cấu trúc trung gian gp41-protein của HIV, cấu trúc này xuất hiện trong quá trình HIV hợp nhất vào tế bào đích.

Ban đầu các bệnh nhân có HIV đã được dùng T-20 đơn trị đường tiêm tĩnh mạch và tải lượng virus giảm phụ thuộc vào liều dùng, vào khoảng 1.6-2 log (Kilby 1998+2002). Những nghiên cứu đầu tiên về đường tiêm dưới da cũng cho thấy hiệu quả sau 48 tuần; tuy nhiên những bệnh nhân này cũng được uống thêm các thuốc mới khiến đáp ứng tốt hơn (Lalezari 2000 + 2002).

Hai nghiên cứu pha III đã dẫn tới việc cấp phép cho T-20. TORO 1 (“T-20 versus Optimized Regimen Only”) đã thu nhận 491 bệnh nhân có tiền sử điều trị nhiều thuốc ở nhiều nơi thuộc Bắc Mỹ và Nam Mỹ, phần lớn đều có virus đa kháng. Trong nghiên cứu TORO 2, 504 bệnh nhân ở châu Âu và Úc được thu nhận. Trong cả hai nghiên cứu các bệnh nhân đều được điều trị công thức HAART tối ưu, một số được dùng 90 mg T-20 tiêm dưới da ngày 2 lần, số khác không được dùng (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). Trong nghiên cứu TORO-1, nhóm dùng T-20 thì mức giảm tải lượng virus sau 48 tuần là 0.94 logs; trong nghiên cứu TORO-2 thì mức giảm là 0.78 logs (Nelson 2005). Kết quả còn tốt hơn khi T-20 được phối hợp với các thuốc PI mới là darunavir và tipranavir. Trong các nghiên cứu RESIST và POWER, tỷ lệ đáp ứng với các thuốc đó tăng lên đáng kể khi có T-20 (Youle 2006). Tuy nhiên điều này không đúng trong nghiên cứu MOTIVATE với thuốc ức chế đồng thụ thể maraviroc (Nelson 2007, Lalezari 2007).

Sự thành công của liệu pháp T-20 cần phải theo dõi từ rất sớm. Bệnh nhân nếu không giảm tải lượng virus ít nhất 1 log sau 8-12 tuần sẽ ít có được lợi ích từ T-20 (Raffi 2006), và có thể từ bỏ việc tiêm ngày 2 lần. Cũng không khuyến cáo tiêm liều gấp đôi T-20 ngày 1 lần: mặc dù dùng liều 1 x 180 mg là tương đương về sinh học với liều chuẩn 2 x 90mg (theo dõi bằng AUC), các nghiên cứu hiện nay chỉ ra rằng liều đơn 180mg có xu hướng giảm tải lượng virus kém hơn bởi nồng độ tối thiểu trong huyết tương kém hơn (Thompson 2006).

Có một sự cố được phát hiện trong nghiên cứu TORO, đó là sự gia tăng tỷ lệ về bệnh lý hạch và viêm phổi vi khuẩn khi điều trị T-20 (6.7 so với 0.6/100 bệnh nhân năm) (Trottier 2005). Nhiễm khuẩn huyết cũng xảy ra nhiều hơn khi dùng T-20, nhưng sự khác biệt không rõ ràng. Căng nguyên làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn vẫn còn chưa sáng tỏ, nhưng người ta nghi ngờ do

T-20 gắn vào bạch cầu hạt. Tác dụng phụ là có tồn tại và gần như khó tránh khỏi (98 % trong nghiên cứu TORO 1/2), và phản ứng da nặng tại nơi tiêm đôi khi xảy ra. Biến chứng này có thể rất đau và thường phải ngừng điều trị: 4.4% số ca trong nghiên cứu TORO. Với kinh nghiệm điều trị hàng ngày của chúng tôi thì tỷ lệ phải ngừng điều trị do tác dụng phụ ở da còn cao hơn. Sau một thời gian nhất định, nhiều bệnh nhân từ chối tiếp tục điều trị T-20 hoặc phải bắt đầu liệu trình điều trị ngắt đoạn. Các phản ứng tại chỗ (xem mục “Tác dụng phụ”) có thể giảm bớt nhờ sử dụng bơm sinh học mà nhờ đó T-20 được ép qua da (Harris 2006).

Các đột biến dẫn đến kháng T-20 xảy ra khá nhanh và thường gây giảm sức sống của virus. (Lu 2002, Menzo 2004). Ái tính thụ thể của virus có vẻ ít ý nghĩa như quan niệm ban đầu. Có nhiều thay đổi hơn ở chuỗi trình tự ngắn của gen gp41 làm giảm tính nhạy cảm với T-20; và điều này chỉ cần một vị trí đột biến (Mink 2005, Melby 2006). Tuy nhiên những virus kháng với HAART quy chuẩn (NRTI, NNRTI, PI) thì đều nhạy (Greenberg 2003). Bởi vì T-20 là một peptid lớn nên nó tạo ra kháng thể. Tuy vậy điều này không làm giảm hiệu lực của thuốc (Walmsley 2003). Thực tế trong nghiên cứu TDM thấy có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể và cũng rất hay đo thấy nồng độ rất thấp của thuốc trong huyết tương (Stocker 2006).

Tóm lại, nếu bệnh nhân có thể kiểm soát tốt tải lượng virus hoặc vẫn còn có lựa chọn dùng HAART “cổ điển” thì không khuyến cáo dùng T-20. Với điều trị cứu cánh thì thuốc này vẫn còn giá trị. Có thể cân nhắc dùng thuốc để tăng cường cho HAART và làm loại bỏ nguồn virus tiềm tàng (Lehrmann 2005, Molby 2006). Giá thành vẫn là một điểm yếu của T-20. Công ty dược thì tuyên bố: đây là loại thuốc phức tạp nhất mà họ từng sản xuất, khiến giá thành của HAART tăng gấp đôi. Điều này có vẻ khó thay đổi được ngay cả khi có sự cải tiến trong công thức thuốc - công ty sản xuất đang tìm cách cải tiến dạng trình bày của T-20 để có thể dùng với liều hàng tuần.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston.
2. Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). AIDS 2006, 20:719-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=16514302>
3. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>
4. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4:1302-1307. <http://amedeo.com/lit.php?id=9809555>
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167274>

## **ART 2007/2008: chân trời mới**

*Christian Hoffmann, Fiona Mulcahy*

Dù rằng đã có nhiều tiến bộ, vẫn có nhu cầu phát triển thêm nhiều thuốc mới. Điều này không chỉ đúng với nhiều bệnh nhân có virus đa kháng chờ đợi một lựa chọn mới trong điều trị mà còn đúng với mọi bệnh nhân HIV. Do việc loại trừ hoàn toàn HIV là không thể, cần phải dự báo trước các vấn đề liên quan tới tính tuân thủ và độc tính lâu dài của thuốc vốn phải uống kéo dài hàng thập kỷ. Bởi vậy, xuất hiện một nhu cầu bức thiết tạo ra những thuốc mới dễ uống. Để đạt tới đích là loại bỏ hoàn toàn HIV thì những thuốc mới phải có hiệu lực hơn hẳn những thứ đã có hiện nay. Tổng quan dưới đây về thuốc ARV được dựa trên những dữ liệu hiện có (từ 2007) và tất nhiên không thể là hoàn chỉnh.

### **“Tân trang” lại những thuốc cũ**

Một số thuốc đang dùng hiện nay vẫn được phát triển tiếp với mục tiêu quan trọng nhất là: giảm số viên phải uống mỗi ngày, liều dễ uống hơn. Có 3 sản phẩm vừa mới được tung ra thị trường là Invirase 500™, Truvada™ và Kivexa™ và Atripla™. Các dạng cải tiến mới cũng đang được chế tạo.

Atripla™ là dạng phối hợp giữa tenofovir+FTC (Truvada™) với efavirenz (Sustiva™). Thuốc này rất đặc biệt ở chỗ là lần đầu tiên trong lịch sử phát triển của y học HIV, các công ty cùng nhau sản xuất ra một viên phối hợp liều cố định: TDF+FTC từ Gilead, efavirenz từ BMS. Atripla™ được coi là có ảnh hưởng tâm lý tới bệnh nhân và bác sỹ (cho dù Truvada và Sustiva nếu dùng riêng cũng chỉ 2 viên mỗi ngày). Mỗi ngày chỉ 1 viên thuốc là đủ! Nhiều chuyên gia nếu nhớ lại thời kê đơn 6 viên dùng 3 lần mỗi ngày thì nay đã hoàn toàn thỏa mãn. Thực ra việc sản xuất viên kết hợp này cũng không đơn giản và người ta đã quyết định chế tạo loại viên nén bao phim 2 lớp gồm Truvada và Sustiva bị “ép” lại với nhau. Thuốc phối hợp có tính khả dụng sinh học tương đương với từng viên rời (Mathias 2006). Atripla™ được cấp phép ở Mỹ vào tháng 7/2006 và ở châu Âu vào cuối năm 2007.

**Nelfinavir 625 mg** – Dạng thuốc mới này đã được chấp nhận ở Mỹ từ tháng 4 năm 2003. Nó giúp giảm liều nelfinavir xuống ngày uống 2 lần 2 viên. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng dạng thuốc này dễ được chấp nhận hơn, đặc biệt là tác dụng trên dạ dày ruột - mặc dù thực tế nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn 30% so với dạng nelfinavir trước đây (Johnson 2003, Kaeser 2003). Ở châu Âu, nơi mà nelfinavir được bán ra bởi hãng Roche thay vì hãng Pfizer, loại viên 625 mg tablet không có trên thị trường.

**Zerit PRC™** (PRC = “prolonged release capsule - Viên phóng thích kéo dài”, ở Mỹ: XR = “extended release - phóng thích kéo dài”) là loại viên nang d4T (Baril 2002) đã được chấp nhận ở châu Âu từ tháng 10 năm 2002 nhưng đến nay thuốc vẫn chưa có mặt trên thị trường. d4T thực sự đã bị “loại”. Hiện nay vẫn có một nỗ lực khác nhằm cải tiến d4T qua việc thay đổi cấu trúc phân tử của nó (Haraguchi 2003, Dutschman 2004).

**Viramune™ Extended-Release** là một dạng trình bày mới của nevirapine cổ điển. Nó cho phép uống ngày 1 lần chỉ 1 viên. Boehringer đang tiến hành các nghiên cứu trên dạng viên mới này.

**Norvir™ viên nén** cũng tương đương như dạng viên nang đang dùng hiện nay theo một nghiên cứu sơ bộ (Cai 2007). Khi được khẳng định ở nhóm bệnh nhân lớn hơn, vấn đề giữ lạnh ritonavir sẽ không còn đáng lo nữa.

**Các phối hợp thuốc generic** cũng không khó sản xuất như các kinh nghiệm đã có ở châu Phi, Ấn Độ hoặc Thái Lan. Hoạt tính tương đương đã được chứng minh (Laurent 2004). Các phối hợp liều cố định như Triomune của Cipla (d4T+3TC+nevirapine), GPO (d4T+3TC+nevirapine) hoặc Zidovex-LN của Immunus (AZT+3TC+nevirapine) chỉ là vài ví dụ. Các dạng viên đó hiện không quan trọng ở các nước công nghiệp nhưng điều này có thể thay đổi trong tương lai khi thời gian bảo hộ bản quyền của một số thuốc hết hạn.

### Tài liệu tham khảo

1. Baril JG, Pollard RB, Raffi FM, et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
2. Cai Y, Klein C, Roggatz U, et al. Bioequivalence of pilot tablet formulations of ritonavir to the marketed soft gel capsule at a dose of 100 mg. Abstract 52LB, 14<sup>th</sup> CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30518.htm>
3. Dutschman GE, Grill SP, Gullen EA, et al. Novel 4'-substituted stavudine analog with improved anti-HIV activity and decreased cytotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48:1640-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105115>
4. Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, et al. Synthesis of a highly active new anti-HIV agent 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine. Bioorg Med Chem Lett 2003, 13:3775-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14552777>
5. Johnson M, Nieto-Cisneros L, Horban A, et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS 2003, Paris.
6. Kaeser B, Akintola DJ, Saifulanwar A, et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Abstract 6.4, 4th Int Worksh Clin Pharma HIV Ther 2003, Cannes.
7. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet 2004, 364:29-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234853>
8. Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.

### **Các thuốc nucleoside mới**

Kể từ khi việc chế tạo DAPD và dexelvucitabine (Reverset) bị ngừng lại, các hy vọng hiện nay chỉ giới hạn rằng sẽ có các thuốc nucleoside mới trên thị trường trong tương lai gần. Hiện tại chưa có thuốc nào qua được thử nghiệm Pha II – có vẻ sẽ rất khó khăn để có được các NRTI mới vừa ít tác dụng độc ty thể vừa có hiệu quả với các virus kháng thuốc.

**Apricitabine (SPD-754 hoặc AVX-754)** là một chất tương tự cytidine dị vòng được Shire Biochem bán cho Avexa từ đầu năm 2005. Chất này gắn gũi về mặt hóa học với 3TC và có tác dụng in vitro với rất nhiều TAM, và tới tận 5 đột biến nucleoside cũng không làm giảm đáng kể hoạt tính của thuốc này (Bethell 2005, Gu 2006). Một nghiên cứu đối chứng với giả dược cho thấy tải lượng virus giảm từ 1,2 đến 1,7 log sau 10 ngày điều trị - khá tốt đối với một nucleoside (Cahn 2006). Thuốc cũng có khả năng dung nạp tốt và khả dụng sinh học tốt khi dùng đường uống (Francis 2003).

Về độc tính khi dùng kéo dài: ở khi, sau 52 tuần tiếp dùng thuốc chỉ có một số vấn đề nhỏ về da, thường là tăng sắc tố da. Apricitabine cũng có ít độc tính hơn thuốc cùng cặp với nó là BCH-10652, thuốc này gây thoái hóa da nghiêm trọng ở tất cả các con khi được dùng thuốc (Locas 2004). 3TC và FTC có nồng độ thuốc trong nội bào thấp hơn hẳn so với apricitabine, bởi thế phối hợp cùng với các thuốc tương tự cytidine khác như 3TC và FTC là vấn đề. Avexa hiện nay đang lên kế hoạch nghiên cứu pha IIb và người ta trông đợi apricitabine sẽ có mặt trên thị trường vào năm 2009.

**Dioxolanthymidine (DOT)** là một dẫn chất thymidine mới. Nó tỏ ra khá tốt trong các thử nghiệm tiền lâm sàng (Chung 2005, Liang 2006) – và các nghiên cứu lâm sàng giờ đây phải thể hiện được DOT sẽ ra sao. Các nghiên cứu pha I đang được tiến hành.

**Elvucitabine (hay ACH-126,443)** là thuốc nucleoside được chế tạo bởi Achillion Pharmaceuticals. Nó là một đồng phân đối hình của dexelvucitabine, với tên hóa học là beta-L-D4FC, và cũng có tác dụng kháng HIV và HBV. Nhiều nghiên cứu in vitro cho thấy thuốc có hiệu lực ngay cả khi virus có nhiều đột biến kháng thuốc NRTI, và thuốc là lựa chọn cho trường hợp virus có một đột biến kháng thuốc duy nhất, ví dụ như M184I hay hơn nữa là đột biến không rõ D237E (Fabrycki 2003). Nó cũng được ưa dùng vì có vẻ ít gây độc tính ty thể, và có thời gian bán hủy dài tới tận 150 giờ (Dunkle 2001, Colucci 2005). Nghiên cứu phase II đang được tiến hành trên những bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B. Một nghiên cứu mù kép nhỏ cho thấy sau 28 ngày điều trị bệnh nhân nhiễm HIV có đột biến M184V, tải lượng virus giảm từ 0.7 đến 0.8 log. Tuy vậy nghiên cứu này đã bị ngừng sớm

bởi 6/56 bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu với liều 100 mg elvucitabine (Dunkle 2003). Một vài bệnh nhân còn có ban. In vitro thì độc tính ty thể của thuốc thấp hơn so với dexelvucitabine và ái tính gắn với các virus kháng reverse transcriptase cũng thấp hơn (Murakami 2004). Hiện nay người ta đang nghiên cứu liều 10 mg/ngày cho bệnh nhân có đột biến M184V.

**Fosavudine**, được sản xuất bởi Heidelberg Pharma là một NRTI chứa một phân tử vận chuyển gắn với một chất trung gian của fluorothymidine alovudine. Phân hoạt tính chỉ được giải phóng sau khi bị cắt bởi các men trong tổ chức. Ý tưởng là nhờ cách này mà các độc tính sẽ giảm đi. Fosavudine đang trong thử nghiệm Pha I/II.

**Fozivudine** cũng được chế tạo từ AZT theo nguyên tắc tương tự bởi Heidelberg Pharma. Trong các nghiên cứu Pha I/II (Bogner 1997, Girard 2000), fozivudine tỏ ra được dung nạp tốt nhưng hiệu quả về virus chỉ ở mức trung bình – sau 4 tuần với liều cao nhất, tải lượng virus chỉ giảm 0.7 log (Girard 2000). Theo nhà sản xuất thì họ đang tìm một đối tác để đưa thuốc vào các thử nghiệm Pha IIb/III.

**KP-1461** của Koronis là một tiền chất của KP-1212, một NRTI có tác dụng rất tốt khi có nhiều đột biến NRTI. Cơ chế tác dụng (sinh đột biến chọn lọc) khác hẳn so với các NRTI cổ điển vốn làm ngắt đoạn chuỗi acid nucleic (Harris 2005). Không có kháng chéo với các NRTI khác và cũng không có độc tính ty thể. Ở các nghiên cứu Pha Ia, thuốc này được dung nạp tốt ở người khỏe mạnh. Đến cuối 2006, nghiên cứu Pha Ib đầu tiên trên bệnh nhân HIV đã được hoàn thành.

**MIV-210** là một tiền chất của đồng đẳng guanosine FLG của Medivir, có tác dụng với cả HBV và duy trì được hiệu quả in vitro khi có nhiều đột biến NRTI (nhiều TAM cũng như T69-ins) (Zhang 2002). Vào năm 2003, hợp tác giữa Medivir và GSK đã được ký kết, cho dù sau đó GSK đã rút lui nhưng MIV-210 vẫn được tiếp tục phát triển. Vào tháng 9/2005, một nghiên cứu Pha IIb đã được khởi động trên bệnh nhân HIV. Do các thuốc có cấu trúc tương tự (fluorid hóa) như lodenosine đều độc gan nên một trọng tâm của nghiên cứu là tính dung nạp.

**Phosphazide (Nicavir)** là một nucleoside rất giống với AZT, được phát triển (và đã đưa ra thị trường) ở Nga. Sau 12 tuần dùng phosphazide đơn trị (400 mg), tải lượng virus giảm đi trung bình 0.7 log. Bởi vì phosphazide là một tiền chất của AZT, nó cần thêm một bước hoạt hóa. Đột biến D67N có vẻ làm giảm hiệu lực của thuốc (Machado 1999). Một nghiên cứu nhỏ cho thấy thuốc hiệu nghiệm khi phối hợp với ddI và nevirapine (Kravtchenko 2000), hay với

saquinavir (Sitdykova 2003). Hiện cũng chưa thấy sự vượt trội so với AZT – mặc dù có sự đoán chừng rằng thuốc dung nạp tốt hơn nhưng chưa được chứng minh.

**Racivir** là một thuốc tương tự cytidine được Pharmasset sản xuất. Nó là hỗn hợp của FTC và đồng phân đối hình của nó. Có thể có sự khác nhau về mặt kháng thuốc giữa hai dạng đồng phân nên về mặt lý thuyết tiến triển kháng thuốc có thể bị ngăn trở (Hurwitz 2005). Nó tỏ ra có tác dụng kháng virus tốt khi phối hợp cùng với d4T và efavirenz sau 2 tuần điều trị (Herzmann 2005). Một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi tiến hành trên 42 bệnh nhân có đột biến M184V cho thấy tải lượng virus giảm 0,4 log sau 28 ngày (Cahn 2007).

**Stampidine** là một nucleoside được American Parker Hughes Institute phát triển. Nó tương tự như d4T và có tác dụng gấp 100 lần AZT in vitro (Uckun 2002). Nó cũng có hoạt tính kháng HIV ngay cả khi có tới 5 đột biến TAM (Uckun 2006). Nó có thể được dùng làm chất diệt vi sinh vật (microbicide) (D’Cruz 2004). Đã có những nghiên cứu trên bệnh nhân HIV được thông báo nhưng chưa có kết quả.

Các NRTI sau không còn được tiếp tục :

- Adefovir dipivoxil (bis-POM PME) của Gilead, kém tác dụng với HIV, gây độc thận.
- FddA (LodenoSine™) của US Bioscience, ngừng phát triển từ 1999 vì gây độc gan, thận nặng
- dOTC của Biochem Pharma, rất độc trên khí
- Lobucavir của BMS, gây ung thư
- GS 7340 của Gilead, ngừng từ đầu năm 2004 vì gây thay đổi trên thủy tinh thể, có thể lại được tiếp tục phát triển.
- DAPD (Amdoxovir) của Gilead, ngừng từ đầu 2004, có lẽ đang được cải tiến
- SPD-756 (BCH-13520) và SPD-761
- MIV-310 (Alovudin, FLT) của Boehringer, ngừng từ tháng 5 năm 2005 vì không hiệu quả trong nghiên cứu pha II.
- Dexelvucitabine (DFC hoặc Reverset) của Incyte, ngừng từ 2006 vì gây một số ca viêm tụy

22. Locas C, Ching S, Damment S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm>
23. Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago.
24. Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. Antiviral Res 2004, 62:57-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=15026203>
25. Murphy RL, Schürmann D, Kravec I, et al. Pharmacokinetics, safety and antiviral activity of the nucleoside reverset following single doses in HIV-1 infected patients. Abstract 545, 2nd IAS 2003, Paris.
26. Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
27. Uckun FM, Pendergrass S, Venkatachalam TK, Qazi S, Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:3613-3616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12384373>
28. Uckun FM, Venkatachalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. Arzneimittelforschung 2006, 56:193-203. <http://amedeo.com/lit.php?id=16570827>
29. Zhang H, Öberg B, Harmenberg J, et al. Inhibition of multiple drug-resistant (MDR) HIV-1 by 3'-fluoro-2',3''-dideoxyguanosine (FLG). Abstract H-182, 42nd ICAAC 2002, San Diego.

## Các NNRTI mới

Hiện không còn chỗ cho các thuốc kiểu “tôi cũng vậy” – nghĩa là các thuốc giống với các NNRTI hiện có. Rất nhiều thuốc đã bị bỏ; con đường để một NNRTI được chấp nhận là rất dài và khó khăn. Kể từ khi efavirenz được cấp phép năm 1998, không một NNRTI mới nào được đưa ra thị trường. Đứng trên quan điểm kháng thuốc thì nhu cầu về thuốc NNRTI mới là cấp thiết - không chỉ cho những bệnh nhân đã điều trị nhiều mà còn cho cả nghiên cứu bệnh nhân chưa từng điều trị ARV: khoảng 10% bệnh nhân ở châu Âu mới nhiễm HIV có virus mang ít nhất một đột biến kháng NNRTI (Wensing 2005). Vấn đề quan trọng nhất khi phát triển một NRTTI mới là bằng chứng về tác dụng của thuốc trong nghiên cứu pha II/III. Trở ngại chủ yếu của vấn đề này là vấn đề hiệu chỉnh các thiết kế nghiên cứu, bởi lẽ xét về mặt y đức việc dùng một thuốc NNRTI đơn độc để thay thế cho một công thức đã thất bại là không được phép mà cần phải lựa chọn các liệu trình ART tối ưu, thường lại hiệu quả tới mức mà không thể chứng minh rõ hiệu lực của các NNRTI mới. Một ví dụ gần đây nhất trong số đó là trường hợp của capravirine - một thuốc đã bị loại bỏ từ năm 2005 bởi những kết quả tệ hại trong nghiên cứu pha II (Pesano 2005).

**Etravirine (TMC 125)** được Tibotec phát triển và là thuốc được sản xuất hoàn chỉnh nhất. Là một loại chất tương tự diarylpurimidine (DAPY) và thuộc họ NNRTI thế hệ thứ 2, nó tác dụng tốt với các chủng virus hoang dã, các chủng có đột biến kháng thuốc và đặc biệt các chủng có các đột biến kháng thuốc cổ điển như K103N. Hàng rào kháng thuốc cao hơn hẳn so với những loại NNRTI khác. Nhờ khả năng thay đổi cấu hình, etravirine có thể gắn rất linh



hoạt với enzyme sao chép ngược của HIV-1 (Vingerhoets 2005). Do vậy các đột biến ở vị trí gắn enzym khó có thể tác động đến khả năng gắn của thuốc và nhờ thế đã tạo nên hiệu lực cao của thuốc này (Das 2004).

Nhiều nghiên cứu pha I, II đã thấy etravirine làm giảm tải lượng virus xuống trung bình 2.0 log sau chỉ 1 tuần điều trị ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị kháng virus (Gruzdev 2003), và tới 0,9 log ở những bệnh nhân có những đột biến kháng NNRTI (Gazzard 2003, Sankatsing 2003). Trong nghiên cứu C233, một nghiên cứu thử nghiệm pha II trên 199 bệnh nhân trước đó đã từng được điều trị kháng virus và có đột biến kháng NNRTI và PI đã thấy tải lượng virus thấp hơn rõ rệt so với nhóm dùng giả dược sau 48 tuần điều trị (Cohen 2006). Tuy vậy tác dụng kháng virus cũng bị giảm đi nếu số đột biến kháng NNRTI tăng thêm: có 1 đột biến thì VL giảm 1,38 log, nếu trên 2 đột biến thì chỉ 0,54 log. Nếu in vitro có Y181C cùng với đột biến ở các codon 101, 179, 190 và 230 thì kháng etravirine sẽ tăng lên (Vingerhoets 2006).

Một nghiên cứu pha II khác đã có kết quả không thuận lợi: 116 bệnh nhân thất bại điều trị NNRTI được điều trị etravirine hoặc một PI so sánh do các nghiên cứu viên chọn. Nghiên cứu bị dừng sớm bởi etravirine tỏ ra kém hơn rõ rệt (Woodfall 2006). Tibotec phản bác lại rằng đột biến ban đầu trước điều trị ở nghiên cứu này (tiến hành ở Thái Lan và Nam Phi) là nhiều hơn so với dự kiến. Etravirine liều 800 mg (2 viên nén 200 mg x 2 lần/ngày) đang được nghiên cứu cùng với thuốc PI darunavir trong một thử nghiệm pha III (DUET). Nghiên cứu này sẽ cho biết giá trị thực của thuốc.

Etravirine có thể dung nạp tốt, mặc dù các vấn đề hay gặp với efavirenz cũng như các loại NNRTI (chóng mặt, ban da) cũng đã được tính đến. Trong nghiên cứu C233 chỉ 20 % số bệnh nhân tiến triển đến ban da và chỉ một số nhỏ phải dùng etravirine vì lý do này. Tuy nhiên phát ban đa số là nhẹ. Cũng không có nhiều tương tác thuốc đáng lo ngại, trừ một ngoại lệ: nồng độ etravirine giảm rõ khi dùng cùng tipranavir (Kakuda 2006). Chương trình tiếp cận mở rộng đã có từ 2/2007.

**Rilpivirine (TMC 278)** được ra mắt lần đầu vào tháng 2 năm 2005. Giống như etravirine, nó cũng là một chất DAPY-NNRTI (Janssen 2005). Rilpivirine có hiệu quả đối với hầu hết các virus kháng NNRTI. Ở 3 nghiên cứu đối chứng với giả dược để dò liều (tới liều 150 mg trong 14 ngày), thuốc này dung nạp tốt (de Bethune 2005). Một nghiên cứu pha IIa trên những bệnh nhân chưa từng được điều trị kháng virus, dùng rilpivirine đơn trị kéo dài 7 ngày thấy tải lượng virus giảm 1,2 log. Hơn nữa không thấy việc hiệu lực của thuốc phụ thuộc liều khi

dùng từ 25 đến 150 mg (Goebel 2005). Một ưu điểm lớn của thuốc này là thời gian bán hủy rất dài (40 giờ). Nồng độ của rilpivirine tăng lên rõ rệt khi phối hợp cùng với lopinavir nên cần phải điều chỉnh liều (Hoetelmans 2005).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên pha IIb, 368 bệnh nhân chưa từng điều trị ARV được dùng 2 NRTI, rilpivirine ở các liều khác nhau (25, 75, 150 mg) hoặc efavirenz (Pozniak 2007). Chỉ làm mù liều rilpivirine, không làm mù nhóm điều trị efavirenz hay rilpivirine. NRTI do các nghiên cứu viên chọn. Sau 48 tuần, hiệu quả của thuốc tương đương với efavirenz nhưng ít tác dụng phụ TK trung ương hơn và ít tăng lipid hơn. Cho dù thiết kế nghiên cứu có vẻ không bình thường, nhưng rilpivirine vẫn là một đối thủ đáng gờm của efavirenz và etravirine trong tương lai. Các nghiên cứu pha III đang được tiếp tục với liều 75 mg.

**GW5634** là một thuốc loại benzophenone NNRTI, phát triển từ hai tiền chất của nó vốn là các thuốc khó hấp thu qua đường uống GW8248 và GW8635. GW5634 là tiền thân của GW8248 - một loại thuốc có hiệu lực trên invitro tốt đối với các virus kháng NNRTI (Freeman 2003, Romines 2003, Hazen 2003). Tuy vậy cũng đã xác định được có những đột biến đặc biệt gây kháng thuốc (V106I, P236L, E138KL) điều này cho thấy GW5634 không phải là thuốc không thể đánh bại. Từ năm 2005, các dữ liệu đầu tiên về GW5634 đã được công bố (Becker 2005). Tổng số 46 bệnh nhân HIV có các đột biến kháng NNRTI khác nhau được dùng thuốc trong 7 ngày, tải lượng virus giảm từ 1,2 đến 1,6 log - một kết quả đáng coi trọng đối với một loại thuốc NNRTI.

**BIRL 355 BS** là một thuốc NNRTI thế hệ 2 của Boehringer. Nó có vẻ có hiệu lực tốt và phổ rộng đối với các virus kháng thuốc (Coulombe 2005). Tuy vậy khi có sự hiện diện của các đột biến Y188L và Y181C/G190A thì hiệu quả của thuốc bị hạn chế (Wardrop 2005). Kết quả được động học cho thấy tăng cường bằng ritonavir là không cần thiết (Huang 2006). Đã có kế hoạch cho một nghiên cứu pha IIa ở Đức trong 2007.

**Calanolide A** là một loại NNRTI được Sarawak MediChem Pharmaceuticals phát triển từ 1997. Đây là một NNRTI có nguồn gốc tự nhiên chiết xuất từ một loại cây mọc ở rừng nhiệt đới Malaysia, có tác dụng đối với những virus mang đột biến Y181C cũng như K103N (Quan 1999). Thuốc dung nạp tốt (Creagh 2001) và ở những bệnh nhân nhiễm HIV thấy tải lượng virus giảm xuống 0,8 log sau 14 ngày dùng thuốc (Shereer 2000). Theo hãng thuốc: nghiên cứu II/III đã được lên kế hoạch vào năm 2005 nhưng từ đó chưa có thêm thông tin gì nên xuất hiện nghi ngờ rằng liệu thuốc này có đạt được kết quả gì không.

Các thuốc NNRTI sau đây đã không còn được phát triển:

- Ateviridine của Upjohn, công ty dành ưu tiên để phát triển delavirdine (liệu quyết định này có đúng đắn không?)
- DPC 083 (BMS-561390) – đã ngừng phát triển từ tháng 5 năm 2003 bởi dữ liệu dược động học kém và độ an toàn có vấn đề
- DPC 961 – Gây ngộ độc ở người tình nguyện khỏe mạnh; DPC 963
- Emivirine (MKC-442, Coactinone) – đã được tiến hành nghiên cứu khá sâu bởi Triangle nhưng tác dụng lại quá yếu
- GW420867X – của GSK, lại là một thuốc kiểu “tôi cũng vậy”
- GW8248 – của GSK, độ khả dụng sinh học kém.
- HBY-097 của Hoechst-Bayer, không tốt do tác dụng phụ
- Loviride của Janssen Pharmaceuticals, tác dụng quá yếu trên thử nghiệm lâm sàng (CAESAR Study)
- MIV-150 của Medivir/Chiron, Độ khả dụng sinh học quá yếu, đang được phát triển tiếp thành chất sát trùng
- PNU142721 của Pharmacia & Upjohn, quá giống efavirenz (me-too)
- TMC120 (dapivirine) của Tibotec, độ khả dụng sinh học quá yếu
- Capravirine (AG1549) quá yếu, Pfizer đã chuyển quyền sử dụng sang Shionogi từ tháng 7 năm 2005. Tương lai của thuốc này chưa chắc chắn.

### Tài liệu tham khảo

1. Becker S, Lalezari J, Walworth C, et al. Antiviral activity and safety of GW695634, a novel next generation NNRTI, in NNRTI-resistant HIV-1 infected patients. Abstract WePe6.2C03, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro, Brazil.
2. Burnette M, Marr H, Owens B, Wheelan P, Moore K. Interspecies pharmacokinetics and scaling of GW8248, a novel non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor, and its prodrug GW5634. Abstract F-1837, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
3. Cohen C, Steinhart CR, Ward DJ, et al. Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI, TMC125, and impact of baseline resistance on the virologic response in study TMC125-C223. TUPE0061, XVI IAC 2006, Toronto.
4. Coulombe R, Fink D, Landry S, et al. Crystallographic study with BILR 355 BS, a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with a broad anti HIV-1 profile. Abstract WePp0105, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.
5. Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, HIV-negative human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1379-86. Originalartikel: <http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/5/1379?view=full&pmid=11302799>

28. Vingerhoets J, Peeters M, Corbett C, et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of Study TMC125-C223. Abstract 154, 13th CROI 2006, Denver.
29. Wardrop E, Tremblay S, L. Bourgon L, et al. In vitro selection of resistance and characterization of HIV subtype sensitivity to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor BILR 355 BS. Abstract 1091, 45th ICAAC, Washington.
30. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis 2005, 192:958-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=16107947>
31. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, et al. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in Study TMC125-C227. Abstract PL5.6, 8th ICDTHI 2006, Glasgow.

## **Thuốc ức chế protease mới (PI)**

Do có nhiều cạnh tranh trong nhóm thuốc này, nhu cầu các PI mới là rất lớn. Các công ty đang mất dần hứng thú trong lĩnh vực này và nhiều thuốc đã bị ngừng lại.

**PL-100** là một PI của hãng dược Ambrilla Biopharma (Canada) hiện đang hợp tác với Merck. Thuốc có dạng tiền chất PPL-100 và được chuyển hóa thành dạng hoạt động, và dạng này có hàng rào di truyền cao, tác dụng với các virus đa kháng PI (Dandache 2006). Dữ liệu dược động học ở người khỏe mạnh khá tốt, và thời gian bán hủy dài (30-37 giờ) khiến thuốc trở thành một ứng cử viên sáng giá. PL-100 thậm chí còn có thể tăng cường các PI khác (Wu 2006).

**AG-001859** là một loại PI có chứa gốc allophenylnorstatin của công ty Pfizer, hiện nay đang trong giai đoạn nghiên cứu pha I. Dữ liệu trên in vitro cho thấy thuốc này có tác dụng chống virus ngay cả khi virus mang nhiều đột biến kháng thuốc tiên phát và thứ phát (Hammond 2004).

**SM-309515** là một loại PI mới của Sumitomo Pharmaceuticals, đang trong nghiên cứu pha I, tiền thân của nó đã thất bại do có thời gian bán hủy quá ngắn (Mimoto 2003). Dược động học trên chó có vẻ tương đương atazanavir. Thuốc cũng có tác dụng với virus có mang các đột biến như S37N, I47V, R57K, và I84V. Ngược lại, các loại thuốc PI khác lại còn nhạy khi virus kháng SM-309515. Tăng cường bằng ritonavir đang được thử nghiệm trên người.

SPI-256 là một PI của hãng Sequioa Pharmaceuticals. Hiệu quả in vitro trên những virus kháng PI là rất ấn tượng (Gulnik 2006), tuy nhiên kết quả nghiên cứu in vivo chưa được công bố.

Các loại thuốc PI sau đây không còn được phát triển:

- DPC 684 – Gây độc cho tim, liều điều trị có vẻ khá hẹp (gần liều độc)
- DPC 681 – được BMS mua, nhưng có vẻ không được chú ý phát triển tiếp.

- GS 9005 (trước đây là GS 4338) – của Gilead
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) – của Pfizer, hình như đã bị ngừng (không có dữ liệu gì mới từ 1999)
- KNI-272 (Kynostatin), dữ liệu dược động học nghèo nàn
- Mozenavir (DMP-450) – Gilead đã ngừng phát triển từ 2002 vì không có ưu điểm gì hơn các PI khác.
- RO033-4649 – của Roche, có lẽ quá giống saquinavir
- SC-52151 và SC-55389A – độ khả dụng sinh học quá thấp
- TMC 126 – Tibotec đang chú ý đến TMC 114 hơn
- Brecanavir của GSK đã bị ngừng cuối năm 2006 do dược động học kém

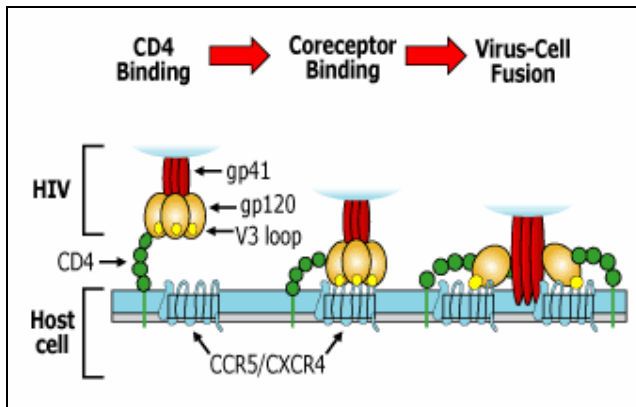
### **Tài liệu tham khảo**

1. Dandache S, Wainberg MA, Panchal C, Wu JJ. PL-100, a novel protease inhibitor with a high genetic barrier. Abstract THAA0304, XVI IAC 2006, Toronto.
2. Gulnik S, Afonina E, Eissenstat M, Parkin N, Japour A, Erickson J. SPI-256, a highly potent HIV protease inhibitor with broad activity against MDR strains. Abstract 501, 13<sup>th</sup> CROI 2006, Denver.
3. Hammond J, Jackson L, Graham J, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG-001859, a novel HIV-1 protease inhibitor with potent activity against protease inhibitor-resistant strains of HIV. Antiviral Therapy 2004; 9:S17
4. Mimoto T, Nojima S, Terashima K, et al. SM-309515: a novel and promising HIV protease inhibitor with favourable pharmacokinetics and resistance profiles. Abstract 873, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
5. Wu JJ, Stranix B, Milot G, et al. PL-100, a next generation protease inhibitor against drug-resistant HIV: in vitro and in vivo metabolism. Abstract H-253, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

### **Thuốc ức chế virus xâm nhập (Entry inhibitors)**

Có 3 bước chủ yếu giúp virus HIV xâm nhập vào tế bào T - CD4:

1. HIV gắn vào receptor của tế bào CD4 nhờ protein vỏ gp120 (đích của các thuốc ức chế gắn kết),
2. Gắn vào các đồng thụ thể (đích tác động của các thuốc đối kháng đồng thụ thể) thông qua thay đổi cấu hình và cuối cùng là
3. Hợp nhất virus và tế bào (đích tác động của thuốc ức chế hòa màng).



Hình 1: Ba bước chính của quá trình HIV xâm nhập vào trong tế bào (lấy từ: Moore JP, Doms RW. *The entry of HIV-1 into target cells: a fusion of science and medicine*. PNAS 2003, 100:10598-602).

Mặc dù rất khác biệt nhưng các thuốc ức chế virus gắn kết, thuốc ức chế coreceptor và thuốc ức chế hợp nhất virus với tế bào (“ức chế hòa màng”) vẫn hợp lại thành một nhóm thuốc chung là nhóm thuốc ức chế virus xâm nhập. Các thuốc ức chế virus xâm nhập đã mở ra một triển vọng hoàn toàn mới trong điều trị HIV trong những năm sắp tới. Mặc dù vậy, rất nhiều dữ liệu hiện nay vẫn chưa đi qua được giới hạn của khoa học cơ bản, và nhiều loại thuốc được bàn tới dưới đây có thể cuối cùng sẽ không xuất hiện, và trên thực tế đã có những thuốc chịu số phận như vậy.

#### Thuốc ức chế virus gắn kết

Việc gắn kết giữa CD4 và gp120 là bước đầu tiên của quá trình virus xâm nhập. Về lý thuyết thì sự gắn kết (tương tác) giữa CD4 và gp120 có thể bị ức chế bằng nhiều cách – theo đó cả thụ thể CD4 và vị trí gắn trên gp120 đều bị che phủ. Cả hai cách này đều được nghiên cứu. Nhóm thuốc ức chế gắn kết này có rất nhiều loại, bởi vậy không thể nói riêng về một loại thuốc.

Vào đầu thập kỷ 90 đã có một số nghiên cứu về phân tử CD4 hòa tan nhằm ngăn ngừa HIV gắn với tế bào CD4 (Daar 1990, Schooley 1990), nhưng chỉ đạt được kết quả in vitro mà không phải in vivo do thời gian bán hủy quá ngắn (vài phút) của phân tử CD4 hòa tan. Nhưng với sự tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế HIV xâm nhập vào tế bào và cũng như sự thành công của loại thuốc ức chế xâm nhập đầu tiên T-20 thì quá trình phát triển các thuốc ức chế virus gắn kết đã được tiếp thêm động lực. Tuy vậy hầu hết các thuốc vẫn chưa đạt tiến bộ đáng kể, thường là có những vấn đề khó giải quyết về dược động học và đang trong giai đoạn tìm kiếm các bằng chứng về tác dụng của thuốc.

**TNX-355** (trước đây là “Hu5A8”) là một kháng thể đơn dòng gắn với receptor CD4 và bởi thế ngăn ngừa HIV xâm nhập vào tế bào. Tuy nhiên cơ chế tác dụng của thuốc chưa được mô tả rõ. Ngược lại với các loại thuốc ức chế virus gắn kết khác, TNX-355 có vẻ không ngăn cản gp120 gắn vào CD4, mà tác động vào sự biến hình và gắn gp 120 vào CCR5 và CXCR4. Thuốc đang được Tanox Biosystem (Houston, Texas) chế tạo. Nó chỉ được dùng đường truyền tĩnh mạch. Những dữ liệu ban đầu (Jacobsen 2004, Kuritzkes 2004) và kết quả 48 tuần của nghiên cứu thử nghiệm pha II đối chứng giả dược cho kết quả rất đáng khích lệ (Norris 2005). Ở nghiên cứu này, các bệnh nhân đã từng được điều trị rộng rãi ART sẽ được truyền TNX-355 mỗi 2 tuần trong năm theo 2 mức liều lượng (10 mg/kg hoặc 15 mg/kg) hoặc giả dược, cả hai nhóm đều được điều trị với công thức ART tối ưu. Sau 48 tuần, đã có sự giảm kéo dài tải lượng virus tới 1 log ở cả 2 nhánh của thử nghiệm.

Từ các kết quả đó TNX-355 có lẽ là thuốc mới thú vị nhất của y học HIV. Có tương quan ngược chiều giữa độ nhạy với TNX-355 và độ nhạy với CD4 hòa tan (Duensing 2006). Liệu chức năng của CD4 có bị ảnh hưởng hay không thì vẫn còn chưa rõ. Cho tới nay vẫn chưa thấy có ảnh hưởng có hại gì và vị trí gắn của TNX-355 trên CD4 là khác với vị trí gắn tự nhiên của CD4 với MHC lớp II. CD4 vẫn có thể thực hiện chức năng của nó kể cả khi TNX-355 đã chiếm vị trí gắn với HIV. Ít nhất thì chúng ta cũng hy vọng như vậy.

**BMS-488,043** là một thuốc ức chế virus gắn kết ra đời từ sớm của công ty BMS, thuốc này gắn đặc hiệu và có thể đảo ngược với gp120 của HIV và nhờ đó ngăn cản HIV gắn với tế bào CD4. Khác với TNX-355, thuốc không gắn với thụ thể CD4. Vào đầu năm 2004, những kết quả đầu tiên trên bệnh nhân nhiễm HIV được công bố (Hanna 2004). Ở những bệnh nhân được dùng liều 800 mg hoặc 1800 mg hai lần mỗi ngày, tải lượng virus sau 7 ngày dùng đơn trị với cả 2 nhóm dùng thuốc giảm xuống lần lượt là 0.72 và 0.96 log. 15/24 bệnh nhân có tải lượng virus giảm xuống trên 1 log. Trong nghiên cứu này thấy thuốc dung nạp tốt. Tuy vậy vẫn còn gánh nặng do phải dùng nhiều viên thuốc mỗi ngày, điều này đòi hỏi phải cải tiến công thức bào chế. Ngoài ra, kháng thuốc có thể xuất hiện rất nhanh do vị trí gắn gp120 là một trong những vị trí biến thiên mạnh. Loại thuốc ức chế gắn kết này có thể hữu dụng để chế tạo thuốc diệt vi sinh (microbicide) (Kadow 2006).

## Tài liệu tham khảo

1. Daar ES, Li XL, Moudgil T, Ho DD. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87:6574-6578. <http://amedeo.com/lit.php?id=2395859>
2. Duensing T, Fung M, Lewis S, Weinheimer S. In vitro characterization of HIV isolated from patients treated with the entry inhibitor TNX-355. Abstract 158 LB, 13th CROI 2006, Denver.

3. Hanna G, Lalezari L, Hellinger J, et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. Abstract 141, 11th CROI, 2004, San Francisco.
4. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Phase 1b study of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in HIV-infected subjects: safety and antiretroviral activity of multiple doses. Abstract 536, 11th CROI 2004, San Francisco.
5. Kadow J, Wang HG, Lin PF. Small-molecule HIV-1 gp120 inhibitors to prevent HIV-1 entry: an emerging opportunity for drug development. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:721-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16955683>
6. Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2004, 189:286-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722894>
7. Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto
8. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med.* 1990, 112:247-253. <http://amedeo.com/lit.php?id=2297203>
9. Trkola A, Ketas T, Kewalramani VN, et al. Neutralization sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 primary isolates to antibodies and CD4-based reagents is independent of coreceptor usage. *J Virol* 1998, 72:1876-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=9499039>

### *Thuốc đối kháng đồng thụ thể*

Cùng với thụ thể CD4, HIV cần phải có thêm các đồng thụ thể để xâm nhập vào tế bào đích. Hai loại đồng thụ thể quan trọng nhất là CXCR4 và CCR5 được phát hiện ra từ giữa thập kỷ 90. Có khoảng trên 200 thụ thể loại này, chúng được đặt tên theo các chemokin tự nhiên thường gắn với chúng. Danh pháp của chúng căn cứ vào giải mã trình tự amino acid. Thụ thể CCR5 là “CC-chemokine” MIP và RANTES, với thụ thể CXCR4 thì là “CXC-chemokine” SDF-1.

Các biến chủng HIV khác nhau sẽ sử dụng receptor CCR5 hoặc CXCR4 để xâm nhập vào tế bào đích. Dựa theo ái tính với các receptor, HIV được đặt tên là R5 nếu nó dùng coreceptor CCR5 trong khi những virus có ái tính với CXCR4 thì được đặt tên là virus X4. Virus R5 chủ yếu gây nhiễm đại thực bào (trước gọi là virus “M-trope”); virus X4 chủ yếu gây nhiễm tế bào T (trước đây gọi là virus “T-trope”). Các virus “ái tính kép” có thể sử dụng cả hai thụ thể và còn có hỗn hợp các virus R5 và X4. Ở hầu hết bệnh nhân, virus R5 tìm thấy trong giai đoạn sớm của bệnh; virus X4 có độc lực cao hơn và có khả năng gây nhiễm nhiều loại tế bào và ở giai đoạn bệnh muộn hơn. Sự thay đổi ái tính của virus thường xảy ra như một hậu quả của quá trình tiến triển bệnh (Connor 1997, Scarkatti 1997). Hiện vẫn còn chưa rõ vì sao điều này xảy ra sau một số năm nhiễm bệnh mặc dù sự thay đổi ái lực chỉ cần vài đột biến nhỏ. Có lẽ là virus R5 nhìn chung là kém thích nghi hơn xét về loại tế bào và bởi vậy hệ thống miễn dịch của cơ thể nhận biết khó khăn hơn. Virus X4 có tính thích nghi cao hơn hẳn bởi lẽ mức glycosyl hóa của chúng thấp, nhưng khả năng kích thích miễn dịch cao hơn. Chúng dễ bị



trung hòa bởi hệ thống miễn dịch hơn và bởi thế chúng chỉ trở nên lộ mặt khi có sự suy giảm miễn dịch rõ ràng.

Trong những nghiên cứu thuần tập lớn, khoảng 80 % của tất cả các virus bộc lộ ái lực với CCR5 (tức là virus R5 ). Ái lực với các receptor liên quan chặt chẽ với giai đoạn của bệnh. Nếu CD4 càng cao và tải lượng virus càng thấp thì càng hiện diện virus R5 nhiều hơn (Moyle 2005, Brumme 2005). Ngược lại, virus X4 hầu như chỉ tìm thấy ở những trường hợp bệnh nhân trong giai đoạn nặng của bệnh: khi  $CD4 > 500/\mu l$ , người ta chỉ thấy trong 6 % trường hợp; với  $T-CD4 < 25 TB/\mu l$ , thấy ở 50 % số bệnh nhân (Brumme 2005). X4 cũng có nhiều hơn ở bệnh nhân đã từng điều trị (Demarest 2004). Hơn nữa, virus X4 hầu như xuất hiện trong quần thể có cả X4 và R5, còn trường hợp có chỉ riêng X4 là rất hiếm.

Thuốc đối kháng CCR5 và CXCR4 có thể được phân biệt nhờ vào tính đặc hiệu. Nó phong tỏa từng coreceptor tương ứng tương tự như các chemokine tự nhiên mà nó có tương đồng một phần về mặt hóa học. Sự phát triển các thuốc đối kháng CCR5 (một số trong đó có đuôi “-viroc” trong tên của chúng) đạt nhiều thành tựu hơn so với các thuốc đối kháng CXCR4. Lý do chủ yếu là việc phong tỏa các receptor CCR5 ít gây hậu quả về lâm sàng hơn (ít nhất là về mặt lý thuyết). Đặc biệt là các trường hợp thiếu hụt receptor CCR5 bẩm sinh vẫn khỏe mạnh. Với CXCR4 thì điều này là không chắc chắn. Tình trạng thiếu hụt CXCR4 bẩm sinh mà vẫn vô hại ở người chưa từng được biết đến, còn theo các thử nghiệm trên súc vật, việc phong tỏa CXCR4 lâu dài đã gây các hậu quả lâm sàng.

Trong quá trình chế tạo thuốc đối kháng CCR5, phải vượt qua một số trở ngại. Theo lẽ thường, càng học được nhiều thứ từ nhóm thuốc này thì càng có nhiều câu hỏi xuất hiện. Những câu hỏi quan trọng nhất là:

*Liệu thuốc đối kháng R5 có gây độc tính với gan?* Vào tháng 10 năm 2005, aplaviroc - một loại đối kháng R5 – đã phải ngừng chế tạo bởi một số bệnh nhân xuất hiện nhiễm độc gan trầm trọng (Steel 2005). Từ đó, tất cả các thuốc đối kháng CCR5 đã bị đặt dưới chế độ theo dõi nghiêm ngặt về các độc tính với gan. Tiếp đó không có một dữ liệu tiêu cực nào được báo cáo với vicriviroc, nhưng đến tháng 11 năm 2005 Pfizer lại thông báo 1 ca suy gan sau đó phải thay gan ở bệnh nhân điều trị maraviroc. Tuy vậy bệnh nhân này đến từ Thái Lan và cũng được dùng thuốc có thể gây suy gan isoniazid trước đó và toàn bộ quá trình theo dõi tại bệnh viện của bệnh nhân này có nhiều điểm rất đáng ngờ. Tạm thời kết quả là: chưa có bằng chứng rõ ràng rằng thuốc đối kháng CCR5 gây nhiễm độc gan, nhưng sự đề phòng là cần thiết.

*Bệnh nhân nào sẽ thích hợp để uống thuốc đối kháng CCR5 ?* Ban đầu có vẻ như chỉ những bệnh nhân mang virus có ái lực với R5 mới thích hợp. Mặc dù những nghiên cứu trước đây cho rằng tỷ lệ virus có ái lực với X4 là khoảng 20% trong tổng số (Brumme 2005, Moyle 2005), nhưng có vẻ những bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn nặng và đã điều trị nhiều trước đó khó có được ích lợi thực sự từ thuốc này. Nghiên cứu Phase IIb ACTG 5211 về vicriviroc ở 368 bệnh nhân đã có điều trị ARV trước đó thấy chỉ 48 % bệnh nhân mang virus có ái tính cao với R5, 48 % bệnh nhân có cả X4 và R5, và 4 % mang virus có ái tính cao với X4 (Wilkin 2006). Điều đó có nghĩa là thuốc đối kháng CCR5 không phù hợp cho trường hợp điều trị cứu cánh ở nhiều bệnh nhân. Vai trò của chúng có lẽ là thay thế ARV truyền thống nếu muốn giảm độc tính ty thể?

*Liệu sự chuyển đổi sang X4 có gây hại cho bệnh nhân?* Chúng ta đã biết rằng virus X4 đi kèm với việc sụt giảm mau chóng số lượng CD4 và sự tiến triển của bệnh (Connor 1997, Scarkatti 1997). Khi điều trị thuốc đối kháng R5, sự chuyển đổi sang X4 là dễ hiểu do áp lực chọn lọc và điều này đã được chứng minh ở một số bệnh nhân. Mặc dù nhiều nghiên cứu cấy di truyền đã chứng minh rằng virus ái tính với X4 được bộc lộ ra sau liệu trình điều trị bằng thuốc đối kháng CCR5 là do chúng được lựa chọn ra từ ổ chứa tiềm tàng chứ không phải là do sự dịch chuyển receptor (Westby 2006), mức độ ảnh hưởng của việc chọn lọc X4 đối với bệnh nhân hiện còn chưa sáng tỏ. Một nghiên cứu mới đây đã được công bố, trong đó bệnh nhân mang hỗn hợp R5/X4 được điều trị bằng maraviroc. Sau 24 tuần, CD4 tăng lên rõ so với nhóm giả dược (Mayer 2006) – tiến triển nặng của HIV khi điều trị thuốc đối kháng R5 có vẻ ít xảy ra trong thời gian ngắn.

*Thuốc đối kháng CCR5 còn gây hậu quả gì nữa?* Bệnh nhân có thiếu hụt coreceptor bẩm sinh vẫn có thể khỏe mạnh. Tuy nhiên điều đáng lo là phong tỏa các receptor này có thể gây các hiệu ứng tiêu cực. Hơn nữa tổng hợp các tác động trên những receptor này có thể gây ra phản ứng tự miễn. Cho đến bây giờ cả hai vấn đề này đều chưa thấy xuất hiện ở mô hình thí nghiệm trên khỉ (Peters 2005). Khi phân tích kết quả của các nghiên cứu pha I và II đã hoàn thành về maraviroc, không thấy có tác dụng bất lợi nào trên chức năng miễn dịch (Ayoub 2007). Ngược lại, các thông báo về các ung thư (đặc biệt là u lympho ác tính) trong một nghiên cứu về vicriviroc lại gây ra cảm giác bất an (Gulick 2006). Chưa có giải thích thích đáng cho trường hợp này vì các bệnh nhân HIV không có thụ thể R5 bẩm sinh rất hiếm mắc u lympho (Rabkin 1999). Đồng thời kết quả này cũng chưa gặp ở các nghiên cứu khác

*Có cần xác định chủng ái lực ở mỗi bệnh nhân trước khi tiến hành điều trị?* Vấn đề quan trọng là xác định chủng ái lực của virus như thế nào. Cho dù việc dùng thuốc đối kháng R5 có vẻ không gây tác hại ngay cả khi có hỗn hợp X4/R5 (xem trên), vẫn cần xét nghiệm trước điều trị để đánh giá liệu dùng thuốc kháng R5 có hợp lý hay không. Chỉ có một vài phòng xét nghiệm có thể thực hiện xét nghiệm xác định ái tính bởi xét nghiệm này rất phức tạp và đòi hỏi tế bào sống. Do đó, người ta đang cố gắng xác định ái tính bằng di truyền, và có thể thiết kế các xét nghiệm đơn giản và nhanh hơn. Nghiên cứu hiện nay đang tập trung vào vòng V3 của protein vỏ gp120, do HIV gắn với vùng này trên đồng thụ thể (Jensen 2003, Briz 2006). Tuy nhiên, ái tính không chỉ được xác định đơn thuần bằng vòng V3 – virus có các vòng V3 giống hệt nhau vẫn có thể mang ái tính khác nhau (Huang 2006). Điều này có nghĩa là sẽ phải đợi một thời gian mới có được một xét nghiệm ái tính đơn giản. Cũng còn chưa rõ liệu ai sẽ chi trả cho xét nghiệm này trước khi điều trị bằng thuốc kháng R5. Bảo hiểm y tế sẽ không đảm bảo chi trả, và có lẽ sẽ phải là trách nhiệm của nhà sản xuất thuốc.

*Vấn đề kháng thuốc?* Bởi vì các thuốc đối kháng đồng thụ thể gắn tương tự nhau vào các thụ thể, nên về mặt lý thuyết là có nguy cơ dễ dàng kháng chéo. Dù rằng theo một số nghiên cứu in vitro thì vấn đề này là có (Mosley 2006, Westby 2006), vẫn chưa có các bằng chứng in vivo. Cũng có khả năng các thuốc có tác động hợp đồng như một nghiên cứu gần đây đã cho kết quả (Murga 2006). Phối hợp các thuốc đối kháng R5 là hoàn toàn có thể về mặt lý thuyết. Cơ chế gây kháng thuốc vẫn chưa được xác định rõ và xét nghiệm kháng thuốc vẫn là một vấn đề (Pugach 2006). Tuy nhiên, kháng thuốc không có nghĩa là có sự chuyển đổi từ R5 sang X4. Virus có thể kháng thuốc đối kháng R5 nhưng vẫn mang ái tính R5.

**Maraviroc (UK 427,857, Celsentri™, Selzentry™)** của Pfizer là thuốc hứa hẹn nhất trong số những thuốc đối kháng R5. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép, 63 bệnh nhân mang virus ái tính R5 được nhận các liều maraviroc khác nhau. Sau 10-15 ngày thì tải lượng virus giảm đi 1,6 log ở nhóm bệnh nhân được dùng liều 100 mg x 2 lần/ngày (Fätkenheuer 2005). Ba nghiên cứu pha II/III lớn tiến hành trên virus R5 đang được tiến hành ở bệnh nhân chưa từng điều trị (nghiên cứu 1026) cũng như bệnh nhân đã từng điều trị ARV kháng cả 3 nhóm (MOTIVATE-1 và 2). Trong nhóm điều trị maraviroc của các nghiên cứu MOTIVATE, VL thấp hơn 1 log so với giả dược sau 24 tuần (cả hai nhóm đều được dùng ARV tối ưu). Trong nhóm điều trị maraviroc liều ngày 2 lần, 45% bệnh nhân đạt được VL dưới 50 bản sao/ml so với 23% ở nhóm giả dược (Nelson 2007, Lalezari 2007). Đối với các bệnh nhân không có thuốc nào còn hiệu lực trong phác đồ nền (theo xét nghiệm gen kháng thuốc), 41% đạt VL dưới 400 bản sao/ml so với 6% ở nhóm giả dược (FDA Briefing Document Maraviroc).

Tác động của thuốc ra sao với chủng virus không phải R5? Trong một nghiên cứu pha II ngẫu nhiên mù đôi nhỏ trên 113 bệnh nhân đã từng điều trị nhiều thuốc và mang virus X4, không thấy có khác biệt rõ rệt về lượng giảm VL. Nhưng điều đáng ngạc nhiên là CD4 tăng rõ (Mayer 2006). Trong nghiên cứu 1026, 917 bệnh nhân chưa từng điều trị đã được nhận AZT+3TC kèm theo efavirenz, maraviroc 300 mg ngày 2 lần hoặc 300 mg ngày 1 lần. Đầu năm 2006, nhóm maraviroc ngày 1 lần đã bị ngừng lại do hiệu quả kém hơn so với nhóm efavirenz. Nhóm maraviroc ngày 2 lần vẫn được tiếp tục và kết quả sẽ được công bố khoảng giữa năm 2007.

Dữ liệu kháng thuốc đầu tiên cũng đã được công bố: đột biến ở codon A316T và I323V ở vòng V3 của protein vỏ cùng nhau gây kháng maraviroc (Mosley 2006).

Cần lưu ý tương tác thuốc khi kê đơn. Maraviroc bản thân nó không ảnh hưởng tới nồng độ các thuốc khác nhưng lại chịu ảnh hưởng của các PI (trừ tipranavir/r) và efavirenz, tương tự như các dẫn chất CYP3A4. Liều maraviroc phải được giảm một nửa khi dùng cùng với PI (trừ tipranavir) và tăng gấp đôi khi dùng cùng efavirenz (nếu không thêm PI nào khác) (Abel 2005, Abel 2006).

Khả năng dung nạp thuốc trong các nghiên cứu trên là tuyệt vời khi so với giả dược. Tác dụng phụ đặc hiệu duy nhất là giảm huyết áp tư thế đứng, tuy nhiên rất hiếm xảy ra với liều thông thường.

Maraviroc là một thuốc rất tốt cho bệnh nhân mang virus R5 đã kháng các ARV khác và có thể giúp giảm độc tính của HAART. Dữ liệu trên bệnh nhân chưa từng điều trị sẽ sớm được công bố. Chương trình tiếp cận mở rộng ở 30 quốc gia đã bắt đầu tháng 5/2007 và thuốc sẽ sớm được cấp phép.

**Vicriviroc (SCH-D, or 417690)** là một thuốc đối kháng CCR5 của Schering-Plough, có độ khả dụng sinh học cao khi dùng đường uống. Nó có ái tính với CCR5 coreceptor cao hơn nhiều so với tiền chất của nó là SCH-C (Stritzki 2005). Vicriviroc đang trong giai đoạn nghiên cứu pha II. Trong nghiên cứu pha I, liều dùng cao nhất là 50mg mỗi ngày làm giảm tải lượng virus trung bình xuống 1,62 log (Schürmann 2004). Chất này cũng được dung nạp tốt. Không thấy tác dụng phụ gây loạn nhịp tim (QT kéo dài) là một tác dụng phụ đã gặp với tiền chất của nó là SCH-C (Sansone 2005). Dữ liệu từ nghiên cứu pha II trên những bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV đã đưa ra những hồ nghi về tác động lâu dài của vicriviroc (Greaves 2006). Trong thử nghiệm này, vicriviroc với những liều khác nhau được so sánh với efavirenz (tất cả các bệnh nhân nghiên cứu vẫn được dùng đồng thời AZT và 3TC). Sau một giai đoạn theo dõi trung bình là 32 tuần, nghiên cứu đã bị ngừng sớm vì tỷ lệ điều trị thất bại

(> 50 bản sao/ml) của nhóm nghiên cứu sau liệu trình là 8 % đối với efavirenz, và 57 % đối với nhóm dùng 25 mg vicriviroc, và 45 % ở nhóm dùng 50 mg vicriviroc, và 22 % ở nhóm dùng 75 mg vicriviroc. Theo dõi thấy rằng tỷ lệ điều trị thất bại ở nhóm dùng liều cao hơn thì giảm đi một cách tương ứng, điều này dẫn đến hy vọng rằng thất bại điều trị phụ thuộc liều dùng. Nghiên cứu ACTG 5211 trên những bệnh nhân đã từng được điều trị ARV ủng hộ giả thuyết này (Gulick 2006). Sau 24 tuần dùng vicriviroc với liều 5, 10, và 15 mg (có tăng cường bằng ritonavir), VL giảm đáng kể tới 1 log so với nhóm giả dược. Kết quả này cho thấy vicriviroc có lẽ phải được tăng cường bằng ritonavir. Tuy nhiên có 4/118 bệnh nhân mắc u lympho, một tỷ lệ không bình thường ngay cả ở nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn này. Từ đó cũng chưa có thêm ca ung thư mới nào nên vicriviroc vẫn đang được tiếp tục.

**TAK-652** là thuốc đối kháng CCR5 của công ty Nhật Takeda. Nó hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (Baba 2005). Trên in vitro nó có tác dụng đồng vận với T-20 (Tremblay 2005). Các kết quả từ phòng xét nghiệm cho thấy để kháng hoàn toàn thuốc này phải có vài đột biến cùng lúc ở vùng V3 và gen env. Ái tính không thay đổi khi có đột biến (Baba 2006).

**INCB9471** cũng là một thuốc đối kháng R5 dùng đường uống của công ty Incyte. Thử nghiệm pha I trên người khỏe mạnh đã được thực hiện vào năm 2006. Kết quả chưa được công bố và những nghiên cứu đầu tiên trên bệnh nhân HIV đã được tiến hành cuối năm 2006.

**Pro-140** là thuốc đối kháng CCR5 của Progenics, tác động như một kháng thể đơn dòng (Trkola 2001). Nó không phải là một dẫn chất chemokine như maraviroc và vicriviroc và thậm chí còn có tác dụng hiệp đồng với các thuốc đó (Murga 2006). Pro-140 phải dùng đường tĩnh mạch. Nghiên cứu trên động vật (mô hình tác động trên chuột SCID) thấy dùng liều đơn thuốc này đem lại tác dụng giảm tải lượng virus, tác dụng này phụ thuộc vào liều dùng và không có bằng chứng về hiện tượng bùng phát lại (rebound) sau điều trị (Franti 2002). Chức năng bình thường của CCR5 có vẻ như không bị rối loạn, ít nhất là tại các liều đủ để ức chế virus nhân bản (Gardner 2003). Những dữ liệu lâm sàng đầu tiên trên 20 người tình nguyện khỏe mạnh được dùng 1 liều duy nhất tiêm tĩnh mạch đã được công bố vào mùa hè năm 2005 cho thấy kháng thể này dung nạp tốt và nồng độ đo được phụ thuộc vào liều dùng (Olson 2005). Tác dụng kéo dài của pro-140 là đáng kinh ngạc. Ở một số ca, receptor CCR5 bị phong bế trong hơn 60 ngày. Cho dù dung nạp tốt, nhà sản xuất vẫn quyết định theo dõi những người tham gia thử nghiệm lâu hơn so với kế hoạch ban đầu (Olson 2006). Vào tháng 12/2006, một nghiên cứu trên 39 bệnh nhân HIV với liều duy nhất 0,5, 2 hoặc 5 mg/kg đã được tiến hành và kết quả sẽ sớm được công bố.

**CCR5mAb004** của Human Genome Sciences cũng là một kháng thể đơn dòng đang trong nghiên cứu pha I. Hàng rào kháng thuốc rất cao in vitro (Giguel 2006).

**Aprepitant (Emend™)** là một chất đối vận thụ thể neurokine-1 được cấp phép điều trị chống nôn trong hóa trị liệu. Thuốc có tác dụng rõ rệt trên virus R5 bằng cách điều hòa ngược thụ thể CCR5. Các dữ kiện trong phòng xét nghiệm cho thấy tác động lên khả năng nhân bản của HIV rất rõ rệt và phụ thuộc liều (Wang 2006).

**AMD 11070** là thuốc đối kháng CXCR4 của AnorMED. Trong 2 nghiên cứu thử nghiệm (Moyle 2007, Saag 2007), hiệu quả trên bệnh nhân mang chủng virus hỗn hợp đã được chứng minh. Sau 10 ngày đơn trị, VL giảm ít nhất 1 log ở tương ứng 4/9 và 3/6 bệnh nhân. Tuy nhiên thuốc đã bị ngừng chế tạo do độc gan. Vị trí gắn với thụ thể X4 khác với vị trí của tiền chất AMD 3100 khiến chúng ta có thể hy vọng vẫn chế tạo được các thuốc kháng X4 mới, hiệu quả và ít độc gan hơn (Wong 2007), AMD 11070 ít nhất cũng là một sự khởi đầu.

**KRH-3955 và KRH-3140** là 2 loại thuốc đối kháng CXCR4 có thể hiện tác dụng, ít nhất là trên chuột (Tanaka 2006).

#### *Thuốc ức chế hòa màng*

( T-20 đã trình bày ở trên)

Mặc dù thuốc ức chế hòa màng là T-20 thuốc đầu tiên trong số những loại ức chế xâm nhập, đến nay vẫn chỉ có rất ít tiến bộ trong lãnh địa này. Việc đòi hỏi phải được tiêm dưới da hàng ngày là không hấp dẫn đối với nhiều bệnh nhân và thấy thuốc, đặc biệt là trong kỷ nguyên mà kỳ vọng về HAART đang dâng cao. Cũng cần phải khẳng định được rằng liệu có một nhóm thuốc ức chế hợp nhất mới mà phải đảm bảo có phân tử nhỏ đủ để hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và có hiệu lực tốt hay không (Jiang 2004 + 2005).

**T-649** là thuốc tương tự T-1249. Giống như T-20, nó gắn với vùng HR2 của phân tử gp41. Tuy vậy vị trí gắn thuốc của nó chỉ giao thoa một phần với vị trí gắn của T-20 (Derdeyn 2001). Tuy thế, cơ chế kháng T-649 cũng đã được phát hiện (Heil 2002), và từ khi T-1249 bị ngừng, tương lai của T-649 cũng trở nên bấp bênh.

**FP-21399** được Lexigen (trước đây là Fuji ImmunoPharmaceutical) chế tạo. Với liều đơn, thuốc tỏ ra dung nạp tốt với tác dụng phụ chủ yếu là gây đổi màu da. Tuy vậy các dữ liệu về tải lượng virus thì lại không thuyết phục: Chỉ có 2 trong số 13 bệnh nhân có tải lượng virus

giảm được ít nhất 1 log trong 4 tuần điều trị (Dezube 2000). Bởi thế không còn được nghe nói về nó nữa và cũng không rõ liệu FP-21399 còn được phát triển nữa không.

**TRI-999** và **TRI-1144** là 2 thuốc ức chế hòa màng thế hệ mới, được Trimeris hợp tác với Roche phát triển (Delmedico 2006). Theo kết quả nghiên cứu trên khỉ thì hiệu lực và được động học đều tốt hơn hẳn so với T-20. Mặc dù vẫn còn phải dùng đường tiêm, nhưng nó có thể chỉ giới hạn ở mức 1 lần mỗi tuần. Hiện vẫn chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người, nhưng có lẽ TRI-1144 sẽ được tiếp tục phát triển.

Sirfuvirtide là một thuốc mới được chế tạo ở Trung Quốc. Khi thử nghiệm trên khỉ, thuốc có thời gian bán hủy dài hơn so với T-20 nhưng vẫn không thể dùng đường uống (Dai 2005). Thử nghiệm trên người đang được xúc tiến.

Các thuốc ức chế xâm nhập sau đã bị bỏ:

- AMD 3100 (CXCR4A) của AnorMed vì độc với tim.
- SCH-C/Ancriviroc (CCR5A) của Schering-Plough, gây loạn nhịp tim
- TAK-779, TAK-220 (CCR5A) của Takeda, thay bằng TAK-652
- Aplaviroc/GW873140/AK602 (CCR5A) của GSK, gây nhiễm độc gan.
- BMS 806 (ức chế virus gắn kết), được động học kém
- Pro-542 (ức chế virus gắn kết), của Progenics, chuyển tập trung sang Pro-140
- T-1249 (ức chế hòa nhập) của Roche/Trimeris, triển vọng thành công thấp

## Tài liệu tham khảo

1. Dai SJ, Dou GF, Qiang XH, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2005, 26:1274-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=16174446>
2. Delmedico M, Bray B, Cammack N, et al. Next generation HIV peptide fusion inhibitor candidates achieve potent, durable suppression of virus replication in vitro and improved pharmacokinetic properties. Abstract 48, 13th CROI 2006, Denver.
3. Derdeyn C, Decker J, Sfakians J, et al. Sensitivity of HIV-1 to fusion inhibitors is modulated by coreceptor specificity and involves distinct regions of gp41. Abstract 75, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.
4. Dezube BJ, Dahl TA, Wong TK, et al. A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of HIV infection: a phase I study. *J Infect Dis* 2000, 182: 607-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915097>
5. Heil M, Decker J, Sfakianos J, et al. Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by T-20 and T-649. Abstract 392, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13373.htm>
6. Jiang S, Lu H, Liu S, Zhao Q, He Y, Debnath AK. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4349-59.
7. Jiang S, Lu H, Liu S, et al. Small molecule HIV entry inhibitors targeting gp41. Abstract TuOa0201. 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

### *Thuốc ức chế enzym hợp nhất (Integrase)*

Quá trình chế tạo các thuốc ức chế integrase khá là chậm. Người ta không có đủ các phương pháp phù hợp để đánh giá hiệu quả ức chế integrase và một số thuốc lại quá độc. Quá trình chế tạo được tăng tốc vào khoảng năm 2000. Lúc đó, nguyên lý ức chế vận chuyển chuỗi được tìm ra (Hazuda 2000). Từ năm 2005, các nghiên cứu lâm sàng đã tiến khá nhanh và sau khi có kết quả của raltegravir (MK-0518, xem dưới), thuốc ức chế trở thành một nhóm thuốc đầy hứa hẹn trong y học HIV.

Integrase, cùng với enzym sao chép ngược và protease, là một trong số 3 enzym then chốt trong chu kỳ sao chép của virus HIV. Enzyme này gồm 288 amino acids và được mã hóa bởi gen *pol*, tham gia vào quá trình hợp nhất của DNA của virus với DNA của vật chủ, và là cốt yếu cho quá trình nhân lên của virus HIV (Nair 2002). Thực tế này khiến integrase trở thành điểm khởi đầu của các thuốc kháng virus. Một ưu thế khác (trên lý thuyết) là integrase không có ở tế bào người.

Quá trình tích hợp DNA virus diễn ra theo 4 bước và trên lý thuyết thì đều có thể bị ức chế bởi các thuốc ức chế integrase khác nhau. Tương tự như thuốc ức chế xâm nhập, cũng có thể chia theo các nhóm hoạt động khác nhau (Reviews: Pommier 2005, Lataillade 2006).

Các bước đó là:

1. Gắn thuốc ức chế integrase ở bào tương vào DNA virus, tạo nên một phức hợp khá bền vững → bước này có thể bị ngăn cản bởi pyranodipyridimine dưới dạng một chất ức chế gắn integrase với DNA.
2. Xử lý đầu 3': Trong một bước xúc tác, integrase cắt một dinucleotide từ một trong hai đầu của DNA virus để tạo các đoạn tận 3'-hydroxyl trong phức hợp protein tiền tích hợp → các chất ức chế tiến trình này bao gồm styrylquinolone hoặc di-ketoacids
3. Vận chuyển chuỗi: sau khi phức hợp tiền tích hợp được vận chuyển vào nhân tế bào thông qua các ống của nhân, integrase sẽ gắn với DNA của tế bào vật chủ. Theo cách này, nó sẽ điều hòa quá trình gắn của các đoạn tận hydroxyl của DNA virus với các cầu phosphodiesterase trên DNA vật chủ → bước này bị ức chế bởi hai thuốc hiện đang được phát triển là raltegravir và elvitegravir, còn được gọi là STI (thuốc ức chế vận chuyển chuỗi).
4. Sửa chữa các khoảng trống: phức hợp DNA virus và DNA vật chủ là một sản phẩm trung gian có nhiều lỗi (khoảng trống), và chúng sẽ được các men sửa chữa của tế bào vật chủ sửa lại. Không cần integrase cho bước này → nhưng quá trình sửa chữa có thể bị ức chế bởi methylxanthine.



Cũng như mọi nhóm thuốc mới, còn rất nhiều câu hỏi chưa được trả lời về thuốc ức chế integrase. Ví dụ, khả năng dung nạp trong vài tuần có vẻ tốt, nhưng độc tính lâu dài thì chưa rõ. Kháng thuốc cũng vậy: theo kết quả từ phòng xét nghiệm, kháng chéo do các đột biến đơn lẻ là hoàn toàn có thể xảy ra. Dưới đây xin mô tả chi tiết một số thuốc.

**Raltegravir (MK-0518, Isentress™)**: là một thuốc ức chế integrase (chính xác hơn là ức chế vận chuyển chuỗi) của MSD và hiện là thuốc gây chú ý nhất trong điều trị HIV. Raltegravir là một naphthyridinecarboxamide với hiệu lực rộng trên cả virus R5 lẫn X4. Thậm chí cả HIV-2 cũng bị ức chế. Khi đơn trị, VL giảm 1.7-2.2 log sau 10 ngày (Markowitz 2006). Dữ liệu từ nghiên cứu pha II cũng rất ấn tượng (Grinzstein 2006): 116 bệnh nhân có tiền sử đã điều trị dài ngày (trung bình là 10 năm, trong đó khoảng 30 % số bệnh nhân không còn thuốc nào nhạy để lựa chọn điều trị nữa) được nhận 200-600 mg raltegravir 2 lần mỗi ngày hoặc giả dược. Sau 8 tuần, 63-67 % bệnh nhân nhóm dùng raltegravir đạt được mức tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml, so với chỉ có 8% ở nhóm dùng giả dược. Đây quả thực là kết quả ngoại lệ đối với các bệnh nhân đã từng được điều trị ARV từ trước. Điều này được khẳng định bởi hai thử nghiệm lâm sàng pha III lớn BENCHMRK-1 và 2, trong đó 699 bệnh nhân đã kháng cả 3 nhóm được điều trị bằng 2 x 400 mg raltegravir hoặc giả dược kèm theo phác đồ tối ưu (Cooper 2007, Steigbigl 2007). Sau 16 tuần, 79% (so với 43%) đạt VL dưới 400 bản sao/ml. Thậm chí những bệnh nhân không còn một thuốc nào nhạy (trên xét nghiệm gen kháng thuốc) cũng đạt tỷ lệ 57% (so với 10% ở nhóm giả dược). Tính dung nạp cũng tuyệt hảo khi so sánh với nhóm giả dược. Các kết quả đầy khích lệ cũng có được từ một nghiên cứu ngẫu nhiên pha II trên 197 bệnh nhân chưa từng điều trị. Với “xương sống” TDF+FTC, bệnh nhân được nhận hoặc efavirenz hoặc raltegravir với liều khác nhau (Markowitz 2006). Tỷ lệ bệnh nhân đạt VL dưới 50 bản sao/ml tăng nhanh hơn ở nhóm raltegravir so với nhóm efavirenz và tỷ lệ này đều cao ở cả hai nhóm sau 24 tuần. Dung nạp raltegravir cũng rất tốt. Các rối loạn thần kinh trung ương hoặc rối loạn mỡ máu đều hiếm gặp hơn so với efavirenz (Teppler 2006).

Dữ kiện về kháng thuốc còn ít, nhưng có 2 chủng mang gen kháng thuốc, hoặc qua đột biến N155H hoặc Q148K/R/H ở nhân xúc tác của integrase (Cooper 2007). Nồng độ huyết tương tăng lên rõ rệt nếu có thêm atazanavir (Mistry 2006) nhưng bị giảm khi có tipranavir.

Chương trình tiếp cận mở rộng đã có từ đầu 2007.

**Elvitegravir (GS 9137, trước đây là JTK-303)** là một thuốc ức chế integrase do Gilead sản xuất và có đặc điểm sinh hóa khá giống với kháng sinh họ quinolon (Sato 2006). Giống như

raltegravir, elvitegravir ức chế vận chuyển chuỗi. Uống thuốc liều đơn độc thấy khá an toàn và dung nạp tốt (Kawaguchi 2006). Thuốc có tác dụng hợp đồng với nhiều loại thuốc khác in vitro (Matsuzaki 2006). Nghiên cứu sơ bộ trên 40 bệnh nhân HIV (cả bệnh nhân chưa từng và đã từng điều trị ARV) thấy tải lượng virus giảm đi 2 log sau 10 ngày đơn trị (DeJesus 2006). Nhược điểm là phải tăng cường bằng 100 mg ritonavir (Kearney 2006), nhưng khi đó có thể dùng với liều 1 lần mỗi ngày. Kết quả từ một nghiên cứu pha II trong đó 278 bệnh nhân được dùng thuốc elvitegravir (có tăng cường) liều 1 lần mỗi ngày (20, 50 và 125 mg) hoặc một PI (tăng cường) cũng cho đáp ứng tốt (Zolopa 2007). Mặc dù nhóm điều trị 20 mg phải ngừng sớm do tỷ lệ thất bại cao, các nhóm điều trị liều cao hơn đều có nhiều bệnh nhân đạt VL dưới 50 bản sao/ml (40% so với 30%) sau 16 tuần. Tuy nhiên cần lưu ý là nghiên cứu này so sánh elvitegravir với PI chứ không phải với giả dược như nghiên cứu của raltegravir. Tương tự như raltegravir, khả năng dung nạp là tốt.

Thậm chí với elvitegravir, đột biến kháng thuốc có thể được chọn lọc qua cấy truyền in vitro và có 2 con đường kháng thuốc qua T66I hoặc E92Q (Jones 2007). Có lẽ E29Q gây kháng thuốc ở mức cao hơn (36 lần). Kháng thuốc với elvitegravir và raltegravir trùng nhau một phần và kháng chéo giữa các nhóm là hoàn toàn có thể (Kodama 2006, Jones 2007). Hy vọng các dữ liệu lâm sàng sẽ loại bỏ các nghi ngờ đó.

**GSK-364735** là một thuốc ức chế integrase của GSK, được chế tạo cùng với Shionogi. Trong một nghiên cứu pha I trên 79 người khỏe mạnh, liều trong khoảng 50 đến 400 mg/ngày đều được dung nạp tốt (Reddy 2007). Nghiên cứu pha II đang được tiến hành.

## Tài liệu tham khảo

1. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 105aLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30687.htm>
2. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. J AIDS 2006, 43:1-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=16936557>
3. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 159LB, 13th CROI 2006, Denver.
4. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science 2000, 287:646-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10649997>
5. Jones G, Ledford RM, Yu F, et al. In vitro resistance profile of HIV-1 mutants selected by the HIV-1 integrase inhibitor, GS-9137 (JTK-303). Abstract 627, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29251.htm>
6. Kawaguchi I, Ishikawa T, Ishibashi M, Irie S, Kakee A. Safety and pharmacokinetics of single oral dose of JTK-303/GS 9137, a novel HIV integrase inhibitor, in HIV healthy volunteers. Abstract 580, 13th CROI 2006, Denver.
7. Kearney B, Mathias A, Zhong L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of GS-9137 an HIV integrase inhibitor in treatment-naive and experienced patients. Abstract 73, 7th Int Workshop Clin Pharm HIV Therapy 2006, Lisbon, Portugal.

8. Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV integrase inhibitor JTK-303/GS-9137. Abstract H-254, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
9. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDS 2006, 20:489-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=16839248>
10. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. J AIDS 2006, 43:509-515. <http://amedeo.com/lit.php?id=17133211>
11. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients. Abstract THLB0214, XVI IAC 2006, Toronto.
12. Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. JTK-303/GS 9137, a novel small-molecule inhibitor of HIV-1 integrase: anti-HIV activity profile and pharmacokinetics in animals. Abstract 508, 13th CROI 2006, Denver.
13. Mistry C, Wenning A, Merschman S, et al. Atazanavir and ritonavir increase plasma levels of MK-0518. Abstract P291, 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
14. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 2002, 12:179-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=11987143>
15. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nat Rev Drug Discov 2005, 4:236-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=15729361>
16. Reddy S, Min S, Borland J, et al. A double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled, single and repeat dose-escalation study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor GSK364735 in healthy subjects. Abstract 562, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28885.htm>
17. Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. J Med Chem 2006, 49:1506-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16509568>
18. Steigbigel R, Kumar R, Eron J, et al. Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Abstract 105bLB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30688.htm>
19. Tepler H, Azrolan N, Chen J, et al. Differential effect of MK-0518 and efavirenz on serum lipids and lipoproteins in antiretroviral therapy (ART)-naive patients. Abstract H-256a. 46th ICAAC 2006, San Francisco.
20. Zolopa A, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. Abstract 143 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30571.htm>

### **Thuốc ức chế quá trình hoàn chỉnh (trưởng thành) của virus**

Những thuốc ức chế quá trình hoàn chỉnh (maturation - “chín”) của virus ức chế tạo bản sao HIV ở pha cuối của chu trình nhân lên của virus, tức là quá trình này chỗi một virion mới.

**Bevirimat (PA-457)** là một dẫn chất của acid betulinic, chất này là một đơn chất giống như acid triterpene carbonic từ vỏ cây Bulo. Bevirimat (Panacos sản xuất) ức chế quá trình nhân bản của HIV ở giai đoạn muộn của chu trình nhân lên, đó là giai đoạn này chỗi hoặc hoàn chỉnh virion mới (Li 2003). Bevirimat ức chế quá trình chuyển từ tiền chất capsid (p25) thành protein capsid hoàn chỉnh (p24), tạo virus không có khả năng lây nhiễm. Bởi vì cơ chế tác dụng của thuốc hoàn toàn mới nên nó có tác dụng trên những virus kháng thuốc. Sau một nghiên cứu nhỏ trên bệnh nhân HIV từ năm 2005 (Martin 2005), một nghiên cứu thử nghiệm đối chứng giả dược (pha IIa) đã được công bố vào mùa thu năm 2005 cho thấy trên các bệnh nhân được dùng PA-457 đơn trị mỗi ngày 1 lần trong 10 ngày (Beatty 2005) thì nhóm bệnh

nhân dùng liều cao (200 mg) có giảm tải lượng virus được tới 1.03 logs, còn nhóm dùng liều 100mg chỉ giảm được 0.48 logs. Tuy thế cũng có một số bệnh nhân tải lượng virus không giảm đáng kể. Điều may mắn là thuốc có thời gian bán hủy kéo dài và liều dùng ngày một lần là hoàn toàn có thể (Smith 2006). Bevirimat được dung nạp tốt. Kháng thuốc hiện chưa thấy ở người mặc dù dữ liệu từ labo cho thấy các đột biến ở vùng capsid hoặc gag cũng có thể được chọn lọc. Do chúng là đột biến điểm nên có thể coi hàng rào kháng thuốc của thuốc này là thấp. Đột biến kháng thuốc chắc chắn làm giảm khả năng nhân lên của virus so với chủng hoang dã (Adamson 2006). Bevirimat cũng có tác động hiệp đồng với các thuốc kháng virus khác (Kilgore 2006).

**UK-201844** là thuốc ức chế hoàn chỉnh virus của Pfizer. Nó được tìm ra qua sự sàng lọc từ hàng triệu loại thuốc (Blair 2006). Cơ chế tác động của nó có vẻ như nằm trong sự tương tác với gp 160, từ đó tạo ra loại virus không có khả năng lây nhiễm.

Không nghi ngờ gì nữa, thuốc ức chế hoàn chỉnh virus là một nhóm thuốc mới rất lý thú. Liệu các thuốc như bevirimat có đến được phòng bệnh hay không vẫn còn chưa rõ. Các nghiên cứu pha IIb/III đang được chờ đợi.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Adamson C, Salzwedel K, Castillo A, et al. Viral resistance to PA-457, a novel inhibitor of HIV-1 maturation. Abstract 156, 13th CROI 2006, Denver.
2. Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.
3. Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Execution of a high throughput HIV-1 replication screen and the identification of a novel small molecule inhibitor that targets HIV-1 envelop maturation. Abstract 50LB, 13th CROI 2006, Denver.
4. Kilgore N, Reddick M, Zuiderhof M, et al. The first-in-class maturation inhibitor, PA-457, is a potent inhibitor of HIV-1 drug-resistant isolates and acts synergistically with approved HIV drugs in vitro. Abstract 509, 13th CROI 2006, Denver.
5. Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:13555-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=14573704>
6. Martin D, and others. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple oral doses of PA-457, the first-in-class HIV maturation inhibitor, in healthy volunteers. Abstract 551. 12th CROI 2005, Boston.
7. Martin D, Jacobson J, Schurmann D, et al. PA-457, the first-in-class maturation inhibitor, exhibits antiviral activity following a single oral dose in HIV-1-infected patients. Abstract 159, 12th CROI 2005, Boston.
8. Smith P, Forrest A, Beatty G, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of PA-457 in a 10-day multiple dose monotherapy trial in HIV-infected patients. Abstract 52, 13th CROI 2006, Denver.

## Liệu pháp miễn dịch

Ngoài liệu pháp điều trị ART quy ước thì các chiến lược điều trị điều hòa miễn dịch đã được nghiên cứu (tổng quan trong: Mitsuyasu 2002, Sereti 2001). Tất cả các liệu pháp này vẫn còn chưa có các bằng chứng về giá trị lâm sàng. Tuy vậy, cũng có thể tóm tắt một vài hướng tiếp cận chính theo những trọng tâm sau.

**Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin™)** là một cytokine do tế bào T hoạt hóa sản xuất và có tác dụng kích thích khả năng tăng sinh và tạo cytokine của các bệnh nhân T, B và NK (Anaya 2005). Nó được cấp phép ở châu Âu để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận di căn. Vào đầu những năm 1990, IL-2 đã được truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân HIV (Wood 1993) nhưng hiện được dùng tiêm dưới da.

Tác động quan trọng nhất là làm tăng số lượng tế bào CD4 và CD8 (Kovacs 1996). Ban đầu, các tế bào nhớ tăng, sau đó là các tế bào T nguyên thủy (naïve) (Chun 1999, Carcelain 2003). Số lượng tế bào CD4 thấp nhất sẽ dự báo số tế bào CD4 tăng thêm (Markowitz 2003). Các tế bào CD4 tăng thêm nhờ IL-2 có chất lượng cũng như tế bào CD4 “bình thường” (Valdez 2003). Nguồn tế bào CD4 cũng là một chủ đề bàn luận. Một số tác giả cho rằng lượng CD4 tăng lên phần nhiều là do mở rộng ở ngoại vi hơn là tăng xả từ tuyến ức (Lu 2003), một số tác giả khác lại nhấn mạnh tầm quan trọng của tuyến ức (Carcelain 2003). Các nghiên cứu mới đây cho rằng tác động của IL-2 phụ thuộc vào giảm quay vòng và tử vong của tế bào T (Kovacz 2005, Sereti 2005, Vento 2006).

Study	n	Bệnh nhân (CD4 trung bình ở ngưỡng giới hạn)	Liều Interleukin-2 (MIU)	Tác dụng chính (Trong mỗi trường hợp so với nhóm không dùng IL-2)
ANRS 079 Levy 2001	118	Chưa dùng PI (CD4 200-550)	2 x 5 trong 5 ngày 10 chu kỳ	CD4 trung bình tăng (865 so với 240 sau 74 tuần) Không khác biệt về tải lượng virus
ACTG 328 Mitsuyasu 2001	174	HAART (CD4 264)	1 x 7.5 trong 5 ngày mỗi 8 tuần	CD4 trung bình tăng (614 so với 396 sau 84 tuần)
CPCRA 059 Abrams 2002	511	HAART (> 300 CD4)	2 x 1.5-7.5 trong 5 ngày mỗi 8 tuần	CD4 tăng ở nhóm dùng IL-2 cao hơn 251 vào tháng thứ 12, không khác biệt về tải lượng virus
Lalezari 2002	115	HAART (< 300 CD4)	1 x 1.2 hàng ngày trong 6 tháng	Không khác biệt về CD4, nhưng có khác biệt về NK và TB CD4 nguyên thủy trong 6 tháng
ANRS 082 Katlama	72	HAART (< 200 CD4)	2 x 4.5 trong 5 ngày	CD4 trung bình tăng (51 so với 11 sau 24 tuần)

2002			mỗi 6 tuần	
Davey 2000	82	HAART (CD4 2-500)	2 x 7.5 trong 5 ngày mỗi 6 tuần	CD4 trung bình tăng (384 so với 64 sau 52 tuần) VL -0.28 so với 0.09 log (p=0.03)
ACTG 248 Vogler 2004	115	ART (CD4 3-700)	1 x 1.0 hàng ngày	Không khác biệt

VL = tải lượng virus, MIU = Triệu đơn vị

Thời gian ngắt đoạn điều trị không thể kéo dài nếu đã dùng IL-2 trước đó (Henry 2006).

Còn chưa rõ liệu tăng số lượng tế bào CD4 do IL-2 có đem lại hiệu quả lâm sàng nào hay không. Để trả lời câu hỏi này, 2 nghiên cứu ngẫu nhiên lớn đã được thực hiện là ESPRIT và SILCAAT. Do có ít kết cục lâm sàng nên cả hai nghiên cứu này đều không trả lời chắc chắn được câu hỏi đó.

ESPRIT (<http://www.espritstudy.org>) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, trong đó có khoảng 4000 bệnh nhân với T- CD4 ít nhất là 300 tế bào/ $\mu$ l được điều trị HAART và kèm theo điều trị bằng IL-2 hoặc không (Emery 2002). Sau 3 chu trình điều trị có 64 % bệnh nhân nhóm dùng IL-2 thành công, xác định bằng số T- CD4 tăng thêm ít nhất 200/ $\mu$ l (Weiss 2003).

SILCAAT là một nghiên cứu tương tự, nhưng thu nhận bệnh nhân có CD4 từ 50-299 tế bào/ $\mu$ l. Bệnh nhân được dùng tổng cộng 6 chu trình 2 x 4.5 MIU IL-2 tiêm dưới da trong 5 ngày sau mỗi 8 tuần. Sau khi thu nhận 1957 bệnh nhân, nghiên cứu đã ngừng vào tháng 10 năm 2002 đơn giản vì giá sản xuất thuốc quá đắt. SILCAAT hiện nay lại được tiếp tục. Những kết quả đầu tiên đã được công bố (Levy 2003): ở 449 bệnh nhân, số lượng CD4 tăng 123/ $\mu$ l. Số lượng CD4 tăng lên cũng cao hơn nếu bệnh nhân có mức CD4 ban đầu cao hơn. Dữ liệu của nghiên cứu SILCAAT chỉ ra rằng IL-2 có tác dụng hạn chế trong việc hồi phục hệ thống miễn dịch đã bị phá hủy trước đó.

Tóm lại, mặc dù đã có các nghiên cứu SILCAAT và ESPRIT, liệu pháp IL-2 phải được nhìn nhận một cách cân nhắc dựa trên các dữ liệu đã có. Theo quan điểm của chúng tôi thì chỉ có một số ít bệnh nhân cần phải cân nhắc đến liệu pháp IL-2, đó là những bệnh nhân không còn đáp ứng miễn dịch, bệnh nhân có CD4 thấp mặc dù virus được khống chế tốt trong một thời gian dài (Crespo 2006). Tuy vậy, còn chưa rõ liệu những bệnh nhân này, vốn rất hiếm khi chuyển thành AIDS, các kết quả CD4 đó có thực sự tác dụng hay chỉ là một dạng “trang trí” về xét nghiệm.

**Interleukin-12** kích thích tế bào lympho T và tế bào NK khởi phát đáp ứng miễn dịch type Th1. Nghiên cứu ngẫu nhiên pha I với IL-12 100 ng/kg 2 lần/tuần thấy thuốc dung nạp tốt,

nhưng không thấy hiệu quả trên các tiểu quần thể lymphocyte, đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên đặc hiệu và tải lượng virus (Jacobson 2002). Do vậy việc phát triển thuốc xa hơn là điều không chắc chắn. Điều tương tự cũng xảy ra với interleukin-10 (Angel 2000) hay interleukin 15 (Ahmad 2005). Trong thời đại HAART, những phương pháp điều trị thử nghiệm như vậy phải tuân thủ các chuẩn mực ngày càng cao.

**Interleukin-7** có vẻ khá hứa hẹn. Cytokine này đóng vai trò quan trọng trong điều hòa nội môi (homeostasis) của tế bào T và ảnh hưởng tới quá trình hình thành và trưởng thành của tế bào CD4. Trong 2 nghiên cứu thử nghiệm, tương ứng 6 và 16 bệnh nhân đã được nhận các liều tiêm dưới da khác nhau (Levy 2007, Sereti 2007). Ở cả 2 nghiên cứu, CD4 đều tăng và dung nạp thuốc đều tốt. Không thấy các tác dụng phụ kiểu của IL-2. Nếu kết quả này được khẳng định bởi các nghiên cứu lớn hơn, IL-7 có thể là một lựa chọn mới cho những bệnh nhân không đạt phục hồi miễn dịch tốt cho dù virus đã bị ức chế.

*Các liệu pháp miễn dịch khác ngoài interleukin (theo vần chữ cái)*

Tiền thân của vacxin trị liệu đã trải qua những thời kỳ khủng hoảng từ nhiều năm trước. Remune™, một vacxin được phát triển bởi một nhóm do Jonas Salk đứng đầu, chứa virus mất vỏ (gp120). Mặc dù có ý nghĩa về mặt miễn dịch nhưng lại không có giá trị gì về mặt lâm sàng. Có một nghiên cứu lớn đã bị ngừng lại trước thời hạn vào tháng 5 năm 1999. Trên 2500 bệnh nhân đã được tham gia vào một nghiên cứu đa quốc gia trong thời gian trung bình 89 tuần, với thiết kế nhằm đánh giá việc dùng Remune™ thêm vào với liệu trình HAART. Vừa không có giá trị gì về lâm sàng, nó lại vừa không có ích lợi gì về CD4 hay tải lượng virus (Kahn 2000).

**Cyclosporin A (Sandimmune™)** – Hoạt hóa miễn dịch có thể dẫn đến tăng sao chép HIV, và có một giả thuyết điều trị thú vị là ức chế hệ thống miễn dịch có thể làm chậm quá trình nhân lên của HIV. Thuốc này thông thường dùng để phòng ngừa thải ghép sau khi cấy ghép các cơ quan khác biệt về miễn dịch và có thể được áp dụng ức chế miễn dịch theo giả thuyết đó (Rizzardi 2002). Tuy nhiên trong các nghiên cứu lâm sàng thì cyclosporine A tỏ ra đáng thất vọng: nó không có tác dụng gì lên tế bào CD4/CD8 cũng như sự bộc lộ các dấu ấn hoạt hóa miễn dịch (Calabrese 2002, Lederman 2006). Bởi vậy cyclosporin A sẽ không có tương lai trong việc điều trị nhiễm HIV mạn tính. Vẫn cần có các nghiên cứu trong tương lai để làm rõ rằng liệu cyclosporin A có giúp cải thiện việc điều trị nhiễm HIV cấp tính hay không.

**G-CSF** và **GM-CSF** được dùng cho bệnh nhân HIV với nhiều lý do khác nhau. Cytokine G-CSF (yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt) có các dạng filgastrim (Neupogen™),

pegfilgastrim (Neulasta™) và lenogastrim (Granocyte™); còn GM-CSF (yếu tố kích thích dòng bạch cầu đơn nhân) có các dạng sargramostim (Prokine™) hoặc molgramostin (Leucomax™). G-CSF được cấp phép để điều trị tình trạng giảm bạch cầu kéo dài của các bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn nặng nhằm giảm bớt nguy cơ nhiễm khuẩn. Điều trị bằng G-CSF đặc biệt hữu hiệu ở các bệnh nhân dùng hóa trị liệu hoặc thuốc ức chế tùy xương như ganciclovir hoặc AZT. G-CSF làm giảm rõ rệt tình trạng nhiễm khuẩn ở bệnh nhân HIV có giảm bạch cầu. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, 258 bệnh nhân HIV có giảm bạch cầu (bạch cầu trung tính 750-1,000/ $\mu$ l) với CD4 dưới 200/ $\mu$ l được điều trị 24 tuần bằng G-CSF và tình trạng giảm bạch cầu nghiêm trọng chỉ xảy ra ở 2% số bệnh nhân so với 22% ở nhóm đối chứng (Kuritzkes 1998). Tỷ lệ nhiễm khuẩn giảm đi 31 %, và số ngày nằm viện giảm đi 45 %. Thuốc không ảnh hưởng đến tải lượng virus. Trên các bệnh nhân có viêm võng mạc CMV, G-CSF cũng tỏ ra có tác dụng cải thiện thời gian sống sót (Davidson 2002).

GM-CSF cũng làm giảm chút ít tải lượng virus trong ba nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000); tuy thế trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân có nhiễm khuẩn không được kiểm soát thì tải lượng virus lại tăng nhẹ (Jacobsen 2003). GM-CSF có vẻ giúp ngăn ngừa tình trạng giảm quá nhanh T- CD4 khi thực hiện chiến lược gián đoạn điều trị với thời gian gián đoạn dài hơn (Fagard 2003). Tuy vậy, nếu tính đến tác dụng phụ và giá cả thì cũng không khuyến cáo cách tiếp cận này ngoài phạm vi nghiên cứu.

### **Hydroxyurea (Litalir™, Droxia™)**

Hydroxyurea là một thuốc hóa trị liệu cũ, nay vẫn còn dùng trong bệnh tăng sinh tế bào dòng tủy mạn tính. Nó ức chế tổng hợp DNA qua con đường ribonucleotide reductase, và dẫn đến thiếu hụt deoxynucleotide triphosphates trong tế bào.

Tác dụng hiệp đồng với ddI trong giảm nhân bản của HIV đã được chứng minh từ 1994 (Lori 1994). Vào năm 1998, một nghiên cứu đối chứng có giả dược của Thụy Sĩ cho thấy sau 12 tuần, 54% (so với 28 % ở nhóm dùng giả dược) đạt mức tải lượng virus hạ xuống mức dưới 200 bản sao/ml (Rutschmann 1998). Hydroxyurea trở nên thời sự hơn sau khi công bố về “Bệnh nhân Berlin”: một bệnh nhân được điều trị bằng hydroxyurea cùng với indinavir và ddI trong giai đoạn nhiễm cấp tính, và sau đó thì không tìm thấy virus trong máu bệnh nhân nữa ngay cả khi không có HAART (Liszewicz 1999). Liệu có phải đây là kết quả ngoài mong đợi của hydroxyurea? Một số nghiên cứu nhỏ cũng xác nhận kết quả tích cực này (Hellinger 2000, Lori 1999, Rodriguez 2000) và nhiều bác sỹ đã điều trị thêm thuốc này vào



cùng với ART, thậm chí cho cả trẻ em. Nhiều người đã mong tưởng dùng HU giá rẻ cho châu Phi.

Phối hợp HU với ddI và d4T cũng có những vấn đề - tỷ lệ gây viêm đa dây thần kinh tăng tới 30/100 bệnh nhân-năm (Moore 2000). Nghiên cứu ACTG 5025 (Havlir 2001) nhằm lượng giá vai trò của hydroxyurea như một thứ “chất ổn định” cho thành công của điều trị (ổn định tình trạng tải lượng virus dưới ngưỡng phát hiện), đã có 3 bệnh nhân tử vong do viêm tụy, tất cả đều xảy ra với nhóm dùng hydroxyurea (Havlir 2001). Nguy cơ gây viêm tụy tăng lên 4 lần khi dùng hydroxyurea (Moore 2001). Ít nhất có thêm 3 nghiên cứu đối chứng đã chỉ ra độc tính mà không có tác dụng tích cực (Blanckenberg 2004, Stebbing 2004, Swindells 2005). Nghiên cứu ngẫu nhiên cũng đã thất bại trong việc khẳng định vai trò của nó trong điều trị bệnh nhân mới nhiễm HIV: hiển nhiên, ngoài trường hợp “bệnh nhân Berlin” thì lịch sử đã không lặp lại (Zala 2002).

### **Interferon**

Interferon có tác dụng kháng virus (Milvan 1996) và tác dụng của liều 3 triệu I.E. tiêm dưới da mỗi ngày là khoảng 0.5-1 log (Haas 2000, Hatzakis 2001). Do phải tiêm dưới da và các tác dụng phụ không phải là ít nên các interferon không còn được dùng trong y học HIV nữa. Còn chưa rõ liệu pegylated interferons có tạo nên được điều gì khác hay không.

**Corticosteroids** đã từng và còn tiếp tục được thảo luận. Tuy thế, thuốc này chưa qua được các thử nghiệm đối chứng. Trong nghiên cứu đối chứng có giả dược dùng liều 0,5mg prednisolon/kg trong 8 tuần thấy không có ảnh hưởng gì đối với CD4 cũng như tải lượng virus (McComsey 2001). Nghiên cứu ngẫu nhiên mù kép ACTG 349 trên 24 bệnh nhân đã dùng 40mg prednisone mỗi ngày hoặc không dùng (Wallis 2003). Sau 8 tuần thấy có xu hướng tăng CD4 ở nhóm dùng prednisone (> 40 %, p = 0.08), nhưng không thấy tác dụng trên các marker hoạt hóa miễn dịch hay apoptosis. Hai bệnh nhân trong nhóm dùng prednisone có hoại tử chỏm xương đùi. Nghiên cứu này đưa ra lời khuyên cần thận trọng trước khi cân nhắc dùng corticoid nhằm mục đích “miễn dịch”.

**Murabutide** là một loại muramyldipeptide tổng hợp, có tác dụng rất phong phú trên hệ miễn dịch. Nó có thể làm tăng sức chống đỡ nhiễm khuẩn không đặc hiệu, kích thích các cytokine kháng viêm và yếu tố kích thích tăng trưởng và kéo dài tác động kháng virus của các cytokine như IL-2 hay interferon. Trên bệnh nhân HIV ở Pháp, nó được dùng như một chất điều hòa miễn dịch, bất chấp việc chỉ có tác dụng mức trung bình (Bahr 2003).

**Mycophenol (Cellcept™)** - ức chế inosine monophosphate (IMP) dehydrogenase và thông thường nó dùng trong ngừa thải ghép cho các bệnh nhân được ghép tạng cũng như cho một số bệnh lý tự miễn. Thông qua ức chế sự nhân lên của lymphocyte và sau đó là làm giảm số lượng các tế bào đích, có thể ức chế sự nhân lên của HIV. Ban đầu một số báo cáo có vẻ đã chứng minh tác dụng của nó đối với tải lượng virus trên một vài bệnh nhân (Margolis 2002, Press 2002). Liệu có thể xác nhận điều này bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên hay không là điều không chắc chắn (Sankatsing 2004, Margolis 2006).

**THC, Cannabinoids** Không có tác dụng. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, tiến cứu đã cho bệnh nhân dùng hoặc TCH (dronabinol, Marinol™), hoặc hút cần sa, hoặc dùng giả dược cùng với liệu pháp HAART. Kết quả cho thấy chúng không ảnh hưởng đến các tiểu quần thể lymphocyte cũng như chức năng của lymphocyte sau 3 tuần thử nghiệm (Bredt 2002). THC - được chuyển hóa nhờ hệ cytochrome P450 - cũng không gây ảnh hưởng gì đến tải lượng virus hay nồng độ protease inhibitor trong huyết tương (Abrams 2003).

### Tài liệu tham khảo

1. Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of  $>300/\text{mm}^3$ : CPCRA 059. *J AIDS* 2002; 29: 221-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873071>
2. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:258-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=12965981>
3. Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. *Curr HIV Res* 2005, 3:261-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=16022657>
4. Angel JB, High K, Rhome F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. *AIDS* 2000, 14:387-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770541>
5. Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-1-infected subjects. *AIDS* 2000; 14:2503-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11101061>
6. Anaya JP, Sias JJ. The use of interleukin-2 in human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2005, 25:86-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=15767224>
7. Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003, 51:1377-88. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716777>
8. Blanckenberg DH, Wood R, Horban A, et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *AIDS* 2004, 18:631-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090768>
9. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:82S-89S. <http://amedeo.com/lit.php?id=12412840>
10. Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11023477>
11. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362. <http://amedeo.com/lit.php?id=11917239>
12. Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. *AIDS* 2003;17:841-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660531>

## **Mục tiêu điều trị**

*Christian Hoffmann và Fiona Mulcahy*

Cho dù có rất nhiều thứ phải lưu ý đến như số lượng CD4, đếm tải lượng virus, các xét nghiệm thường quy, xá định kiểu gen, kiểu hình kháng thuốc, ái tính và xác định HLA, định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh, thì mục tiêu cuối cùng của liệu pháp kháng virus phải luôn luôn được đặt ra:

### **Kéo dài đời sống của bệnh nhân đồng thời phải đảm bảo chất lượng tốt nhất của sức khỏe và cuộc sống.**

Điều đó có nghĩa là không chỉ ngăn ngừa nhiễm trùng cơ hội và các u ác tính có tầm quan trọng mà việc giảm thiểu các tác dụng phụ của điều trị cũng quan trọng không kém. Lý tưởng là việc điều trị ARV phải không ảnh hưởng hoặc chỉ ảnh hưởng rất ít đến cuộc sống hàng ngày. Không chỉ có CD4 cao và tải lượng virus thấp mới là mục tiêu khả dụng của việc điều trị mà tình trạng chung của bệnh nhân cũng có ý nghĩa không kém các kết quả xét nghiệm. Chính bệnh nhân cũng không chú tâm xem cái gì mới là quan trọng thực sự. Trả lời cho câu hỏi của thầy thuốc: “Hôm nay anh thấy thế nào” thì thường đi với việc liếc sang phía biểu đồ ghi số đếm CD4 : “Đây là cái tôi muốn anh giải thích cho tôi”. Điều trị mà chỉ giúp cải thiện các trị số xét nghiệm mà ít chú trọng đến thể lực và tinh thần của bệnh nhân thì không phải là thành công. Điều trị bệnh nhân chứ không điều trị tải lượng virus.

### **Thành công và thất bại trong điều trị**

Thành công và thất bại trong điều trị đều được đánh giá theo những tiêu chuẩn về virus, miễn dịch và lâm sàng. Tuy các tiêu chuẩn đó có mối liên quan, vẫn cần đánh giá chúng riêng biệt.

Trong số đó, chỉ điểm sớm nhất là thành công hay thất bại về virus, có nghĩa là giảm, không giảm hay tăng tải lượng virus. Theo sau đó, thường là muộn hơn một chút là thành công hay thất bại về miễn dịch (theo số lượng CD4). Thất bại lâm sàng (nếu có xảy ra) thì thường là thể hiện muộn hơn nhiều – trước hết các giá trị xét nghiệm xấu đi, sau đó bệnh nhân xấu đi! Mặc dù tỷ lệ mới mắc nhiễm trùng cơ hội giảm đi một nửa sau chỉ 3 tháng điều trị HAART, thành công về lâm sàng không được bệnh nhân không triệu chứng nhận biết (Ledergerber 1999).

### *Thành công và thất bại về virus*

Thành công về mặt điều trị virus được hiểu là giảm tải lượng virus xuống dưới ngưỡng phát hiện là 50 bản sao/ml. Điều này căn cứ vào kinh nghiệm rằng VL càng giảm nhanh và nhiều thì hiệu quả điều trị càng giữ được lâu (Kempf 1998, Powderly 1999).

Ngay từ sớm trong nghiên cứu INCAS, nguy cơ tương đối của thất bại điều trị (được xác định bằng mức tăng lên trên 5.000 bản sao/ml) ở bệnh nhân từng đạt được tới mức tải lượng virus dưới 20 bản sao/ml thì thấp hơn 20 lần so với những bệnh nhân mà chưa bao giờ tải lượng virus xuống dưới 400 bản sao/ml (Raboud 1998). Cũng chưa rõ liệu những kết quả từ giai đoạn sớm của HAART đến nay còn đúng hay không.

Trong HAART, tải lượng virus sụt giảm qua 2 pha. Ban đầu nó sụt giảm rất nhanh trong vài tuần đầu, tiếp theo đó là pha chậm, trong đó virus trong máu chỉ giảm chậm. Sự sụt giảm đến mức dưới ngưỡng phát hiện có thể đạt được sau 3-4 tháng; trong trường hợp tải lượng virus ban đầu rất cao thì cần nhiều thời gian hơn. Tuy vậy, nếu tải lượng virus vẫn trên ngưỡng xác định sau 6 tháng điều trị gần như là thất bại điều trị. Cũng tương tự vậy, khi xác nhận được sự bùng phát lại về tải lượng virus (rebound), cần suy xét xem cần cải thiện điều gì trong điều trị (hấp thu thuốc, kháng thuốc, tuân thủ?)

Thất bại điều trị về mặt virus có thể được khẳng định khá sớm – bởi thế theo dõi ngay sau chỉ 4 tuần điều trị rất hữu dụng không chỉ đối với bệnh nhân vì lý do tâm lý (“ít virus đi, tăng tế bào hỗ trợ thêm”). Nếu tải lượng virus không thể xuống dưới 5.000 bản sao sau 4 tuần điều trị HAART, thì thất bại điều trị sau đó hầu như là chắc chắn (Maggiolo 2000). Trong số bệnh nhân không đạt được VL dưới 500 bản sao/ml sau 8 tuần hoặc giảm ít nhất 1 log dưới ngưỡng ban đầu, chỉ 9% đạt VL dưới 500 bản sao/ml sau 24 tuần (Demeter 2001). Theo một nghiên cứu tiến cứu, đáp ứng sau 48 tuần có thể được dự báo chỉ sau 7 ngày điều trị (Haubrich 2007), tuy nhiên xét nghiệm sớm như vậy chưa được áp dụng trong thực hành hàng ngày.

Ngưỡng “thành công” 50 bản sao/ml được chọn một cách tùy tiện. Nó căn cứ vào khả năng xét nghiệm hiện tại để đếm tải lượng virus. Liệu 60 bản sao/ml có thực sự là tòi hơn 30 bản sao/ml thực ra vẫn chưa được chứng minh. Ở ngưỡng thấp này thì cần tính đến những sai lệch về mặt phương pháp. Nếu chỉ có 1 lần tải lượng virus bùng phát (blip) tới mức thấp thì thường là không có ý nghĩa (xem phần sau). Tuy nhiên, để phân biệt chúng thì blip thường là VL ở mức thấp nhưng vẫn đo được (50-400 bản sao/ml). Kháng thuốc thường được phát hiện ở những bệnh nhân đó – một nghiên cứu tỷ lệ đó tới 43% (Nettles 2004).

Một tải lượng virus “dưới ngưỡng phát hiện” 50 bản sao/ml chỉ có nghĩa là “dưới ngưỡng phát hiện”: thế thôi, không hơn, không kém. Rất nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sự nhân lên và do đó sự tiến triển thành kháng thuốc có thể tiếp diễn ngay cả ở ngưỡng tải lượng virus không phát hiện được. 50 bản sao virus/ml chỉ ra rằng 5 lít máu chứa 250.000 virus; thêm nữa còn nhiều virus hoạt động trong các tổ chức bạch huyết. Như vậy, xét về mặt lý thuyết thì số đo virus máu dù rằng có ở mức rất thấp vẫn có thể tạo nguy cơ kháng thuốc sau một giai đoạn dài. Có lẽ quả là có sự khác nhau giữa 100 và 10 bản sao/ml trong mối liên quan đến nguy cơ tiến triển thành kháng thuốc, nhưng chúng ta vẫn chưa được biết.

Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây thất bại điều trị về virus là tiền sử điều trị ARV (có đột biến từ trước) và tuân thủ kém (Deeks 2000). Chưa rõ liệu CD4 trước điều trị có vai trò gì hay không. Trong một số nghiên cứu không thấy mối liên quan nào (Cozzi- Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Xem thêm chương “Khi nào bắt đầu HAART”.

Nhiều yếu tố khác ảnh hưởng tới thành công của điều trị vẫn còn chưa được xác định. Dược di truyền là một lĩnh vực mới đang tạo được tầm quan trọng nhất định. Lĩnh vực này nghiên cứu các yếu tố di truyền cá thể ảnh hưởng tới thành công của điều trị. Cho tới nay các yếu tố được phát hiện là các yếu tố dự đoán khả năng không dung nạp hoặc dị ứng với abacavir hoặc nevirapine (xem các phản tương ứng). Nhưng đến một ngày các xét nghiệm sẽ sẵn có để chọn ARV cho từng cá nhân và cải thiện được thành công điều trị. Các xét nghiệm này có thể là định liều cho từng người hoặc xác định ái tính – ví dụ các thuốc đổi kháng R5 (xem Haas 2006).

Một điều đáng mừng là ngay cả khi tải lượng virus không xuống thấp đến dưới ngưỡng xác định được thì mức độ trầm trọng và tỷ lệ tử vong do bệnh vẫn có thể giảm đi rõ rệt (Mezzaroma 1999, Deeks 2000, Grabar 2000). Điều này rất quan trọng đối với những bệnh nhân chỉ còn rất ít thuốc để lựa chọn. Ở những ca này cần nhạy cảm hơn để tạm bỏ qua việc coi tải lượng virus là thước đo thành công (Xem chương “Điều trị cứu cánh”) và ổn định được CD4 mới là ưu tiên cao nhất. Bệnh nhân thường vẫn đảm bảo ổn định về mặt miễn dịch trong thời gian dài dù rằng chưa khống chế được về virus. Một nghiên cứu thuần tập lớn cho thấy T- CD4 không giảm đi nếu tải lượng virus vẫn duy trì dưới 10.000 bản sao/ml hoặc ít nhất là 1,5 log dưới giá trị ngưỡng (viral set point) của cá nhân đó (Lederberger 2004).

Tuy nhiên nếu so sánh với các năm trước đây thì nay đã có nhiều thuốc và nhóm thuốc mới. Khi đã có T-20, tipranavir, darunavir, etravirine, maraviroc và raltegravir thì có thể xem xét

lại để đạt mục tiêu ức chế virus xuống dưới ngưỡng phát hiện, cho dù bệnh nhân đã điều trị rất nhiều thuốc trước đó.

*Thành công điều trị về virus đạt được trong bao lâu ?*

Người ta còn biết rất ít về việc tác dụng điều trị duy trì được trong bao lâu. Tin đồn rộng khắp rằng thành công của điều trị chỉ giới hạn trong vòng vài năm. Điều này khởi nguồn từ những năm đầu của HAART. Tuy vậy, nhiều bệnh nhân trong thời gian này vẫn chưa được điều trị thỏa đáng hay trước đó đã điều trị bằng chỉ một hoặc hai loại thuốc, và vì thế dẫn đến phổ kháng thuốc rộng. Với những bệnh nhân này hiệu quả điều trị thường rất hạn chế, vì một điểm đột biến dù khả năng làm đổ vỡ cả một công thức điều trị. Hiện nay và đặc biệt là với những bệnh nhân chưa từng điều trị và không có các đột biến kháng thuốc từ trước thì nguy cơ thất bại điều trị là rất thấp.

Sau 10 năm HAART được sử dụng, điều ngạc nhiên là có một số lượng lớn bệnh nhân vẫn có tải lượng virus thấp dưới ngưỡng phát hiện. Điều này đặc biệt đúng với những bệnh nhân được điều trị phù hợp ngay từ đầu, kiểu điều trị như chuẩn mực hiện nay (khởi đầu với 3 thứ thuốc và/hoặc chuyển đổi nhanh qua vài loại thuốc). Một trong số ít những nghiên cứu theo dõi dọc một khoảng thời gian dài đã nghiên cứu 336 bệnh nhân chưa từng dùng ARV và đạt được tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml trong vòng 24 tuần (Phillips 2001). Sau 3,3 năm, nguy cơ bùng phát lại của virus thoát nhìn có vẻ rất cao là 25,3 %. Phân tích chi tiết cho thấy có một tỷ lệ lớn những bệnh nhân có sự bùng phát lại của virus trên thực tế đã có giai đoạn ngừng HAART. Thất bại về virus thực tế chỉ có 14 bệnh nhân, tương đương với nguy cơ là 5,2 % sau 3,3 năm. Một điều quan trọng nữa là nguy cơ thất bại về virus học lại giảm đi theo thời gian. Trong nghiên cứu Phase II M97-720, có 100 bệnh nhân ban đầu được điều trị d4T+3TC+lopinavir/r, 62 % vẫn còn giữ được mức virus 50 bản sao/ml sau 6 năm theo phân tích “ý định điều trị” (ITT), so với 98 % trong phân tích “thực điều trị” (on-treatment-analysis) (Gulick 2004). Thực sự thất bại về virus là rất ít. Trong nghiên cứu Merck 035, bệnh nhân dùng AZT+3TC+indinavir được theo dõi trong 6 năm. Phân tích ITT sau đó cho thấy 58 % vẫn đạt virus ở mức dưới ngưỡng xác định, mặc dù thực tế là các bệnh nhân này đã từng điều trị nucleoside trước đó (Gulick 2003).

Những nghiên cứu này chỉ ra rõ ràng rằng nếu điều trị không bị ngắt quãng thì tải lượng virus có thể giữ được dưới ngưỡng xác định trong nhiều năm, thậm chí có thể nhiều thập kỷ.

Tuy vậy kháng thuốc là không thể tránh khỏi. Điều này đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu thuần tập cho dù thất bại về virus đã thấp đi đáng kể trong những năm qua (Lohase 2005,

Lampe 2006). HAART ngày một tốt hơn. Vào năm 1996, chỉ có 58% bệnh nhân đạt VL dưới 500 bản sao/ml trong khi vào năm 2003, con số này là 83% (May 2006).

*“Blip” – Liệu có phải là thất bại về virus học?*

Blip được coi là tình trạng tăng thoáng qua mức độ thấp của tải lượng virus, miễn là tải lượng virus trước và sau blip vẫn dưới ngưỡng giới hạn là 50 bản sao/ml. Ít nhất thì cũng phải có 3 lần đếm tải lượng virus mới có thể nhận dạng ra được một blip. Blip là một hiện tượng thường gặp (quan sát thấy 20-40 %) ở bệnh nhân HIV điều trị HAART (Sungkanuparph 2005). Blip thường làm cả thầy thuốc và bệnh nhân lo lắng: liệu có phải đây là dấu hiệu của thất bại điều trị?

Mặc dù một số nghiên cứu chỉ ra điều này không đúng nếu thời gian điều trị có độ dài trung bình (Havlir 2001, Moore 2002, Sklar 2002, Mira 2003, Sungkanuparph 2005), người ta vẫn chưa khám phá được những căn nguyên của blip. Không thấy có sự liên quan giữa blip với tình trạng kém tuân thủ, dù rằng ban đầu người ta đoán đây là do lý do gây ra blip (Di Mascio 2003, Miller 2004). Có thể blip là kết quả của cơ chế đáp ứng miễn dịch. Những bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn càng sớm của bệnh (ví dụ khi CD4 còn cao) thì càng hiếm có blip xảy ra (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). Cũng không thấy có mối liên quan giữa việc dùng loại phối hợp ARV nào với việc xuất hiện blip - trong một nghiên cứu thuần tập lớn (Sungkanuparph 2005) thấy tần suất blip khi dùng công thức NNRTI là 34 so với 33 % khi dùng công thức có PI, và phạm vi blip cũng tương đương nhau trong cả hai trường hợp (trung bình lần lượt là 140 và 144 bản sao/ml). Cả hai nhóm đều có nguy cơ thất bại điều trị về virus học sau 2 năm là 8 %. Một điều quan trọng quan sát thấy là blip không làm tăng nguy cơ thất bại điều trị, kể cả với NNRTI (Martinez 2005).

Vậy ý nghĩa thực tế của blip là gì? Vào đầu năm 2005 có một nhóm nghiên cứu do Bob Siciliano lãnh đạo nhằm làm sáng tỏ việc này. Trong một nghiên cứu nặng về xét nghiệm, 10 bệnh nhân thể trạng tốt và có tải lượng virus dưới 50 bản sao/ml trong ít nhất là 6 tháng được lấy máu xét nghiệm mỗi 2-3 ngày một lần trong 3-4 tháng (Nettles 2005). Kết quả là: càng tìm thì càng thấy. Trong thời gian theo dõi, ít nhất có một lần tải lượng virus tăng thoáng qua với mức đếm được trên 50 bản sao/ml ở 9/10 bệnh nhân. Mỗi blip đều ở mức vừa phải với giá trị trung bình là 79 bản sao/ml, dao động từ 51 đến 201 bản sao/ml. Blip cũng không liên quan gì đến các biểu hiện đặc hiệu về lâm sàng, nồng độ thuốc huyết tương hay vấn đề kháng thuốc. Kết quả quan sát được làm các tác giả tin rằng blip (với mức độ thấp hoặc vừa phải) chủ yếu là do những sai lệch về sinh học và thống kê và không dính dáng đến thất bại điều trị.

Với một trạng thái ổn định về giá trị tải lượng virus (dao động khoảng 20 bản sao/ml), các giá trị này phân bố tuân theo quy luật ngẫu nhiên. Tuy thế, 96 % các giá trị ngẫu nhiên đo được là dưới 200 bản sao/ml.

Cũng cần phải lưu ý rằng có nhiều nhân tố có thể thể hiện bằng tình trạng virus huyết từng đợt. Một phân tích hồi cứu lớn cho thấy 26% trường hợp tình trạng này do bị nhiễm thêm một mầm bệnh khác (Easterbrook 2002). Ví dụ, giang mai có thể làm tăng rõ rệt tải lượng virus và giảm CD4 (Buchacz 2004). Tải lượng virus có thể cũng tăng tạm thời sau khi tiêm chủng (Kolber 2002).

Tóm lại: căn cứ vào các dữ liệu đã có thì sự xuất hiện của blip (kể cả khi có nhiều blip lặp lại) không đòi hỏi phải thay đổi HAART. Cần hết sức thận trọng nếu blip ở mức độ cao (> 200-500 bản sao/ml). Blip cần phải được phân biệt với tăng virus trong máu liên tục ở mức độ thấp (đo được) vì trong trường hợp này nguy cơ kháng thuốc cao hơn nhiều (Gunthard 1998, Nettlers 2004). Dù rằng có vẻ blip không liên quan đến tuân thủ hay nồng độ thuốc trong máu, nó vẫn là một cơ hội để nói với bệnh nhân về các vấn đề này. Các thảo luận về tuân thủ vẫn chưa được tiến hành thường xuyên với bệnh nhân. Liệu bệnh nhân có dùng thuốc đều đặn không hay thỉnh thoảng vẫn bỏ liều, liệu các hướng dẫn sử dụng (uống khi đói hay uống sau khi ăn) có được tuân thủ tốt không.

Tất cả các điểm trên cần được cân nhắc trước khi thay đổi điều trị. Mỗi loại thuốc mới sẽ kéo theo những vấn đề mới. Do vậy, mỗi khi nghi ngờ có sự tăng tải lượng virus cần sớm kiểm tra lại trước khi thay đổi về điều trị.

#### *Thất bại và thành công điều trị về miễn dịch học*

Thành công điều trị về mặt miễn dịch học được xác định bằng việc tăng số lượng CD4 - nó chưa được định nghĩa chính xác hơn. Tùy thuộc vào từng nghiên cứu, mức tăng 50, 100 hay 200 tế bào T- CD4/ $\mu$ l hoặc tăng đến ngưỡng trên 200 hoặc 500 tế bào CD4/ $\mu$ l được xác định là thành công. Gọi là thất bại điều trị khi không thấy tăng hoặc thấy giảm CD4 ở bệnh nhân được điều trị HAART.

Rất khó để dự đoán riêng sự thành công về miễn dịch học cho từng bệnh nhân dùng HAART, bởi vì nó rất khác nhau ở mỗi người. Cũng giống như quá trình giảm tải lượng virus, quá trình tăng CD4 cũng theo 2 pha. CD4 thường tăng nhanh trong 3-4 tháng đầu, sau đó mức tăng ít hơn. Nghiên cứu tiên cứu trên khoảng vài nghìn bệnh nhân thấy số lượng CD4 tăng trung bình 21.2 tế bào/tháng trong 3 tháng đầu, sau đó chỉ tăng trung bình 5,5 tế bào/tháng trong nhiều tháng sau (Le Moing 2002). Vẫn còn đang tranh cãi rằng liệu hệ miễn dịch



có được hồi phục liên tục sau một thời gian dài tải lượng virus đã được ức chế, hay là có thể chỉ đạt được đỉnh cao nguyên sau 3-4 năm (Smith 2004, Viard 2004). Theo kinh nghiệm của chúng tôi, cả hai khả năng đều xảy ra: có những bệnh nhân CD4 vẫn tăng chậm sau 5-6 năm, có những bệnh nhân CD4 vẫn ở mức thấp sau một thời gian. Không thể dự đoán được thành công về miễn dịch ở từng bệnh nhân.

Số lượng CD4 ban đầu càng thấp thì càng ít khả năng nó về được mức hoàn toàn bình thường (Valdez 2002, Kaufmann 2003+2005). Hệ miễn dịch thường không hồi phục một cách hoàn toàn. Trong nghiên cứu thuần tập ở Thụy Sĩ thấy chỉ 39 % trong số 2.235 bệnh nhân được dùng HAART từ những năm 1996-97 đạt tới mức trên 500 tế bào CD4/ $\mu$ l (Kaufmann 2003 – xem dưới). Tuy vậy, có vẻ việc điều trị trong 3-6 tháng đầu sẽ cung cấp những bằng chứng về việc hệ miễn dịch sẽ phục hồi được đến mức nào (Kaufmann 2005).

Điều trị thành công về miễn dịch học không đòi hỏi gắn liền với việc ngăn chặn virus tối đa; ức chế virus một phần cũng dẫn đến tăng số lượng CD4 (Kaufmann 1998, Mezzaroma 1999, Ledergerber 2004). Tải lượng virus ban đầu là bao nhiêu không quan trọng; điều có vẻ quyết định là tải lượng virus giảm so với trước khi điều trị (Deeks 2002, Ledergerber 2004). Xem xét những yếu tố xảy ra độc lập với HAART, mà có thể ảnh hưởng đến thành công của điều trị cũng như ảnh hưởng riêng đến khả năng tái sinh của hệ miễn dịch (xem phần sau), thì thấy rằng không cần phải phụ thuộc vào số lượng CD4 như một tiêu chuẩn quyết định thành công của HAART. Thành công về virus học vẫn thích hợp hơn để xét đoán hiệu lực của một công thức điều trị cụ thể.

Khi CD4 đã về bình thường còn virus huyết vẫn dưới ngưỡng, thì rất ít khả năng CD4 sẽ giảm (Phillips 2002). Trong trường hợp như vậy sự thành công điều trị về miễn dịch học không nhất thiết là phải tiếp tục kiểm tra lại thường xuyên. Nhiều chuyên gia sau đó chuyển sang theo dõi số lượng CD4 với tần suất ít hơn.

### *Đáp ứng nghịch thường*

Đáp ứng nghịch thường xảy ra khi các mục tiêu điều trị: lâm sàng, miễn dịch học, và virus học không thể cùng đạt được (xem bảng 4.1 để biết các tần suất). Một số bệnh nhân đạt được thành công về virus học mà vẫn không có sự cải thiện về miễn dịch học, những bệnh nhân này tiếp tục có CD4 rất thấp mặc dù tải lượng virus ở dưới ngưỡng phát hiện (Piketty 1998, Renaud 1999, Gabrar 2000, Piketty 2001). Ngược lại, HAART có thể làm CD4 tăng lên đáng kể trong khi VL vẫn ở mức định lượng được. Điều này đôi khi thấy được ở trẻ em (xem

chương “Nhi khoa”). Tần xuất của những đáp ứng nghịch thường ở người lớn được mô tả ở bảng sau.

Bảng 4.1: Nghiên cứu thuần tập, đáp ứng điều trị*			
Đáp ứng với HAART	Piketty 2001 n = 150	Grabar 2000 n = 2236	Moore 2005 n= 1527
Cả đáp ứng miễn dịch học và virus học	60 %	48 %	56%
Nghịch thường: Chỉ có đáp ứng miễn dịch học	19 %	19 %	12%
Nghịch thường: Chỉ có đáp ứng virus học	9 %	17 %	15%
Không có đáp ứng	12 %	16 %	17%

\* *Đáp ứng về miễn dịch học: tăng CD4 > 100/μl sau 30 tháng (Piketty 2001) hay > 50/μl sau 6 tháng (Grabar 2000) hay ít nhất có một lần >50/μl (Moore 2005). Đáp ứng về virus học: Duy trì ít nhất log dưới ngưỡng cơ bản hay < 500 bản sao/ml (Piketty 2001) hay < 1,000 bản sao/ml (Grabar 2000) hay < 500 bản sao/ml (Moore 2005).*

Lý do gây đáp ứng miễn dịch kém cho dù virus được ức chế tốt là rất khác nhau (Aiuti 2006). CD4 thấp lúc ban đầu và tải lượng virus thấp trước điều trị là 2 trong số nhiều yếu tố đó (Florence 2003, Kaufmann 2005, Moore 2005, Wolbers 2007). Tuổi tác cũng là một yếu tố quan trọng: ở những bệnh nhân cao tuổi hơn, đáp ứng miễn dịch chỉ ở mức trung bình so với đáp ứng virus. Nhiều nghiên cứu khác nhau đã chứng minh rằng xác suất của việc không tăng CD4 tăng lên cùng với tuổi bệnh nhân cũng như mức độ giảm kích thước tuyến ức xác định trên CT scanner (Goetz 2001, Marimoutou 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001, Viard 2001, Wolbers 2007). Những bệnh nhân dùng ma túy đường tĩnh mạch cũng có mức tăng CD4 kém hơn so với những bệnh nhân khác (Dragstedt 2004). Trong nhóm thuần tập Thụy Sĩ, nữ có CD4 tăng tốt hơn nam (Wolbers 2007).

Những căn nguyên khác gây đáp ứng miễn dịch kém mặc dù ức chế virus tốt có thể là: dùng thuốc ức chế tủy xương hoặc thuốc ức chế miễn dịch đồng thời với điều trị ARV. Chúng tôi đã gặp những bệnh nhân có VL dưới 50 bản sao/ml trong hàng năm liền nhưng chỉ đạt được phục hồi đáng kể về miễn dịch sau khi đã ngừng ganciclovir, cotrimoxazole hay azathioprine. Các bệnh kèm theo khác như bệnh tự miễn (bệnh Crohn, lupus ban đỏ) hoặc xơ gan cũng tác động không có lợi đối với đáp ứng miễn dịch.

Tuy thế, có một số bằng chứng chứng tỏ rằng một số công thức kháng thuốc virus không thuận lợi cho việc hồi phục miễn dịch. Số lượng CD4 giảm xuống rõ ràng dùng công thức ddI và tenofovir cộng thêm nevirapine (Negredo 2004). Lý do của hiện tượng này là sự tương tác bất lợi giữa ddI và tenofovir. Trong một nghiên cứu khác thấy sự tăng T- CD4 khi dùng

abacavir + 3TC hoặc TDF+FTC tốt hơn hẳn so với AZT+3TC, dù rằng thành công về mặt virus học thì tương đương nhau. Điều này có thể liên quan đến độc tính với tủy xương của AZT hoặc hoàn toàn là ngẫu nhiên (DeJesus 2004, Pozniak 2006).

#### **Những cân nhắc thực hành trong việc xử lý thông tin về tải lượng virus và số lượng tế bào CD4**

- Tải lượng virus là một tham số quan trọng nhất trong việc theo dõi điều trị.
- Nếu có thể, hãy dùng chỉ một phương pháp cho một xét nghiệm (tại cùng một labo) - Lưu tâm rằng có sự sai lệch đáng kể do phương pháp xét nghiệm (tới 1/2 log) !
- Cần theo dõi các thành công về virus học 1 tháng sau khi bắt đầu điều trị hay thay đổi HAART.
- Tải lượng virus phải đạt dưới 50 bản sao/ml sau 3-4 tháng (với người có tải lượng virus cao ban đầu thì tối đa là 6 tháng) – Nếu không đạt được như vậy, hãy tìm hiểu các căn nguyên!
- Tải lượng virus càng giảm nhiều - đáp ứng với điều trị càng giữ được bền.
- Sự tăng tải lượng virus thoáng qua ở mức độ thấp (blip) thường không có ý nghĩa - nhưng tải lượng virus phải được theo dõi lại trong thời gian ngắn (ví dụ 2-4 tuần sau khi có blip).
- Tuổi bệnh nhân càng cao thì càng dễ có đáp ứng nghịch thường (tải lượng virus thấp nhưng sự tăng CD4 không đáng kể).
- Ngược lại với trường hợp tải lượng virus, sự tăng CD4 (tức là thành công về miễn dịch học) thường ít bị ảnh hưởng.
- CD4 có ý nghĩa dự đoán cao hơn đối với nguy cơ chuyển thành AIDS của từng bệnh nhân.
- Trong trường hợp CD4 tốt, thì ít đòi hỏi theo dõi thường xuyên hơn. Nên nhớ rằng với trường hợp CD4 cao thì kết quả có thể thay đổi rất nhiều ở lần xét nghiệm sau đó (điều này có thể dẫn đến hai thái cực sai lầm là vui mừng quá đáng hoặc lo lắng không cần thiết).

### Thành công và thất bại điều trị về mặt lâm sàng

Thành công về lâm sàng hầu như luôn được lượng giá bằng giảm các kết cục lâm sàng (bệnh chỉ điểm AIDS, tử vong), dù rằng sự cải thiện đáng kể những triệu chứng về thể chất nhờ HAART cũng phải coi là thành công về lâm sàng. Thành công điều trị về lâm sàng không phải dễ đánh giá và nó phụ thuộc vào thành công về miễn dịch học và virus học (xem bảng 4.2).

Bảng 4.2: Tỷ lệ mắc và tử vong, xác định qua đáp ứng điều trị về miễn dịch và virus học, Xem tiêu chuẩn xác định ở bảng 4,1. Khoảng tin cậy 95 % là giá trị nằm trong ngoặc.			
	<b>Grabar 2000</b>	<b>Piketty 2001</b>	<b>Moore 2005</b>
CD4 ban đầu (median)	150	73	180-250
<i>Điều trị thành công</i>			
Tất cả tiêu chuẩn (nhóm so sánh)	1	1	1
Chỉ có đáp ứng miễn dịch học (RR)	1,6 (1,0-2,5)	6,5 (1,2-35,8)	1,9 (1,1-3,0)
Chỉ có đáp ứng virus học (RR)	2,0 (1,3-3,1)	9,7 (1,6-58,4)	2,5 (1,5-4,0)
Không đáp ứng điều trị (RR)	3,4 (2,3-5,0)	51,0 (11,3-229,8)	3,5 (2,3-5,3)

RR: nguy cơ tương đối

Kết cục lâm sàng: tiến triển nặng/tử vong (Grabar 2000, Piketty 2001), tử vong (Moore 2005)

Trong nghiên cứu Swiss Cohort, những bệnh nhân có tải lượng virus thường xuyên ở dưới ngưỡng phát hiện thì tỷ lệ tiến triển thành AIDS hoặc tử vong là 6,6% sau 30 tháng. Ngược lại, tỷ lệ này là 9,0% ở nhóm bệnh nhân có sự bùng phát virus và 20,1% ở những bệnh nhân có tải lượng virus chưa bao giờ giảm xuống đến mức dưới ngưỡng phát hiện (Ledergerber 1999). Tầm quan trọng của duy trì thành công điều trị về virus đối với đảm bảo thành công lâm sàng đã được báo cáo từ nhiều nghiên cứu thuần tập khác (Salzberger 1999, Thiebaud 2000).

Thất bại điều trị thường được xác định bằng sự tiến triển thành tình trạng AIDS hoặc thậm chí tử vong. Thất bại về lâm sàng do phác đồ HAART không tác dụng hoàn toàn khác với thất bại về lâm sàng do điều trị HAART quá muộn. Điều này đặc biệt đúng trong trường hợp hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS), khi mà các nhiễm khuẩn tiềm tàng hoặc không triệu chứng nay bộc lộ rõ trong những tuần đầu tiên khi bắt đầu liệu trình ARV (xem chương AIDS). Một nhiễm trùng cơ hội xuất hiện khi CD4 đang tăng không nhất thiết là thất bại điều trị mà có thể là chỉ điểm rằng hệ miễn dịch đang được phục hồi.

Mặt khác, nếu bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ trầm trọng hoặc thậm chí tử vong, điều này cần được coi là thất bại điều trị. May mắn là điều này hiếm khi xảy ra. Cũng cần nhớ rằng còn có thể do các nguyên nhân khác. Nhiều trường hợp trầm trọng, đe dọa tính mạng

xảy ra đối với bệnh nhân HIV trong liệu trình HAART hiện nay chẳng do HAART mà cũng chẳng do AIDS (Reisler 2003).

*Có thể đạt được gì?*

Mỗi thầy thuốc HIV đều thấy những bước tiến dài do HAART tạo ra, phản ánh qua từng bệnh nhân của họ (xem ví dụ sau). Ở nhiều nơi, sự lưu hành của AIDS đã giảm xuống dưới 1/10 (Mocroft 2000). Một số căn bệnh chỉ xảy ra trong tình trạng suy giảm miễn dịch trầm trọng ngày càng hiếm thấy hơn. Viêm võng mạc do CMV hoặc bệnh do MAC đã trở nên không phổ biến. Ngày nay AIDS xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân không được điều trị, thường do họ không biết hoặc cố tình không thừa nhận bệnh của họ. Những trường hợp này được gọi là “người xuất hiện muộn - late presenters” và tạo ra số lượng lớn các trường hợp AIDS. Còn những bệnh nhân được theo dõi liên tục tại những trung tâm chuyên ngành thì diễn biến thành AIDS là điều hiếm xảy ra.

Tỷ lệ tử vong đang dần giảm đi theo thời gian (Mocroft 2002). Trong một điều tra 3.990 bệnh nhân HIV ở Đan Mạch, khi so sánh với 380.000 người không nhiễm, số năm sống kỳ vọng của một bệnh nhân HIV 25 tuổi đã tăng từ 19.9 năm vào thời kỳ 1995-1999 lên đến 32.5 năm vào thời kỳ 2000-2005; con số này là 38,9 năm khi không tính đến bệnh nhân nhiễm HCV, khá gần với mức 51.1 năm của quần thể chung (Lohse 2007).

Hiện cũng chưa có nhiều dữ liệu từ những nghiên cứu đối chứng tiến cứu về những sự thay đổi ngoạn mục này. Còn rất ít những nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có kết cục lâm sàng (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Trong nghiên cứu ABT-247, 1090 bệnh nhân có tình trạng lâm sàng nặng được dùng ritonavir dạng huyền dịch hoặc giả dược thêm vào cùng với trị liệu họ đang dùng. Xác xuất bị AIDS hoặc tử vong trong vòng 29 tuần là 21,9% ở nhóm dùng ritonavir và 37,5% ở nhóm dùng giả dược (Cameron 1998)..

		<b>CD4<sup>+</sup> T-cells</b>	<b>Viral load</b>
2/95	AZT+ddC	23 (4 %)	Không có dữ liệu
1/96	AIDS: Toxoplasmosis, MAC, nấm Candida thực quản	12 (1 %)	815,000
2/97	d4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
6/97	Ngắt đoạn HAART vì viêm đa dây thần kinh		
7/97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141,000
3/98		147 (22 %)	< 50
3/99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
3/2000		942 (31 %)	< 50
4/05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130

1/06		801 (29 %)	< 50
------	--	------------	------

\* Phục hồi miễn dịch mặc dù ban đầu suy giảm miễn dịch trầm trọng và có một số bệnh lý AIDS. Các biện pháp dự phòng (MAC, Toxoplasmosis, PCP) lúc đó không được tiếp tục.

Những nghiên cứu về dùng thuốc đơn trị hoặc phối hợp hai thuốc thì không còn phù hợp về đạo đức nữa và may mắn rằng số những ca có kết cục lâm sàng ngày nay là rất thấp, và khoảng thời gian một nghiên cứu đối chứng nhằm đánh giá một công thức phối hợp nào đó là vượt trội so với công thức phối hợp khác là rất dài. Ngày nay để có những nghiên cứu như vậy phải cần cỡ mẫu lớn đến mức không tưởng do tỷ lệ bệnh tiến triển là rất thấp – rất ít có khả năng triển khai được những nghiên cứu này trong tương lai (Raffi 2001). Một nghiên cứu với kết cục lâm sàng cần được nhớ đến là SMART đã khẳng định giá trị của HAART (xem chương về gián đoạn điều trị).

Do không có các nghiên cứu ngẫu nhiên, dữ liệu từ những nghiên cứu thuần tập lớn như Euro-SIDA, Swiss Cohort và American HOPS Cohort thường được sử dụng để khẳng định chiều hướng giảm tử vong do AIDS (xem bảng 4.4).

	Địa điểm (n)	Bệnh nhân (thời kỳ)	Tử vong (/100 PY)	Mắc bệnh (/100 PY)
Palella 1998	USA (1.255)	< 100 CD4 <sup>+</sup> T-cells/ $\mu$ l (1/94-6/97)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber 1999	Thụy Sĩ (2.410)	6 tháng <i>trước</i> so với 3 tháng <i>sau</i> HAART (9/95-12/97)	Không có dữ liệu	15,1 → 7,7
Mocroft 2000	Châu Âu (7.331)	Tất cả (94-98)	Không có dữ liệu	30,7 → 2,5
Mocroft 2002	Châu Âu (8.556)	Tất cả (94-01)	15,6 → 2,7	NA
D'Arminio 2005	Nhiều nơi (12.574)	3 tháng đầu so với 3 năm sau dùng HAART	Không có dữ liệu	12,9 → 1,3

\* MAC, PCP, CMV. Mortality/Morbidity mỗi ca/ 100 /năm = Bệnh nhân năm

Trong nghiên cứu thuần tập Thụy Sĩ (Swiss cohort), hiệu quả của HAART tăng lên theo thời gian – sau 2 năm điều trị HAART, nguy cơ tiến triển nặng chỉ bằng 4% nguy cơ đó khi không có HAART (Sterne 2005). Tuy nhiên một phân tích mới đây trên các nhóm thuần tập lớn (khoảng 20.000 bệnh nhân) cho thấy tỷ lệ mắc AIDS và tử vong đã không giảm thêm – năm 1997 và 2003 đều có tỷ lệ khoảng 6%. Có lẽ một số bệnh nhân được điều trị HAART quá muộn. Trong vài năm gần đây, cứ hai bệnh nhân thì có 1 người HAART được bắt đầu khi CD4 chỉ xung quanh giá trị 200 (May 2006). Tác động của HAART lên sự xuất hiện các

bệnh lý riêng biệt của AIDS rất khác nhau: rõ nhất là sự giảm tỷ lệ mắc các nhiễm virus cơ hội dù rằng, và không rõ ràng lắm trong trường hợp nhiễm nấm cơ hội (D'Arminio 2005).

Hiệu quả của HAART trên diễn biến lâm sàng và tỷ lệ mắc các bệnh cơ hội là như nhau. Những tình trạng bệnh như cryptosporidiosis hay PML có thể được chữa khỏi, trong khi Kaposi's sarcoma có thể khỏi hoàn toàn mà không cần một trị liệu đặc hiệu nào. Dự phòng nhiễm PCP, toxoplasma não, CMV, hay MAC có thể bỏ dần một cách an toàn. Các hiệu quả này sẽ được bàn luận đến ở những chứng tương ứng.

### **Mục tiêu điều trị triệt căn**

Trong chương “Mục tiêu điều trị” cần phải nói đến điều trị triệt căn. Nhờ những thành công của HAART trong 20 năm qua, nhiều bệnh nhân đã có thể kiểm soát tốt virus trong hàng thập kỷ và khiến chúng ta có thể nghĩ đến mục tiêu điều trị trong 20 năm tới sẽ là chữa khỏi hoàn toàn.

*Thế nào gọi là điều trị triệt căn (chữa khỏi)?*

Một câu hỏi được đặt ra là liệu có cần phải loại bỏ hoàn toàn virus mới được coi là chữa khỏi. Chữa khỏi cũng có thể là kiểm soát hoàn toàn được virus mà không cần thuốc nữa – tương tự một số bệnh nhiễm trùng khác như herpes hoặc zoster khi vẫn còn một lượng nhỏ virus tồn tại. Một số rất ít bệnh nhân HIV cũng đã đạt được điều này. Mỗi trung tâm điều trị lớn đều có một vài bệnh nhân như vậy, họ có CD4 ở mức bình thường trong hàng năm, thậm chí VL luôn dưới ngưỡng phát hiện cho dù không cần điều trị ARV (bảng 4.5). Chỉ phát hiện được virus từ hạch của bệnh nhân bằng những phương pháp cực nhạy. Điều gì khiến miễn dịch đặc hiệu kháng HIV ở những bệnh nhân đó lại hiệu quả đến vậy; điều gì khiến virus trở nên “yếu” như vậy; những yếu tố di truyền nào góp phần tạo ra việc này? Các câu hỏi đó đang được nhiều nhóm nghiên cứu trên toàn cầu tìm hiểu.

<b>Ngày</b>	<b>(HA)ART</b>	<b>CD4 cells</b>	<b>Viral load</b>
04/03	Nhiễm HIV cấp (Western blot: 5 bands)	203 (8 %)	> 1 triệu
04/03	Bắt đầu ART (AZT+3TC+IDV/r)	412 (12 %)	> 1 triệu
06/03		702 (51 %)	2,000
01/04	Dừng ART sau 8 tháng	838 (52 %)	< 50
06/04		467 (46 %)	< 25
05/05		1.288 (51 %)	44
01/07	3 năm không điều trị ARV	841 (44 %)	< 25

Bản luận: cũng chưa rõ liệu HAART có tác dụng gì trong giai đoạn nhiễm HIV cấp ở ca này. Những diễn biến tương tự cũng đã gặp ở các ca bệnh khác mà không điều trị. Trong nhiều ca bệnh, người ta sử dụng các loại xét nghiệm VL khác nhau. Lưu ý ở ca này là ban đầu tỷ lệ %CD4 rất thấp, sau đó thì rất cao.

### *Vấn đề ổ chứa tiềm tàng*

Tại thời điểm hiện nay, việc điều trị loại bỏ hoàn toàn HIV là điều phi thực tế. Vấn đề chủ yếu nằm ở chỗ bể chứa là các tế bào mang HIV tiềm tàng, và bể chứa này sẽ là nơi chứa virus suốt đời (xem: Saksena 2003). Cho dù sau hàng năm virus ở mức 20-50 bản sao/ml, quá trình virus sao chép vẫn tiếp tục xảy ra ở những tế bào đó (Finzi 1999, Furtado 1999, Zhang 1999, Sharkey 2000). Điều này đặc biệt đúng với trường hợp các tế bào máu, nhưng cũng đúng cho cả hạch lympho và tinh dịch (Lafeuillade 2001, Nunnari 2002). Quá trình nhân bản còn xảy ra ở các tế bào của đường tiêu hóa thậm chí rất lâu sau khi không còn virus trong máu.

Cần bao lâu để loại bỏ hoàn toàn bể chứa tiềm tàng này? Trong một nghiên cứu mới đây ở 62 bệnh nhân có tải lượng virus được khống chế tốt bằng HAART trong 7 năm, thời gian bán hủy tính được là 44,2 tháng đối với kho chứa tiềm tàng (Siciliano 2003). Thời gian ước tính để xóa sạch virus trong các bể chứa tiềm tàng là 73,4 năm. Thậm chí ở nhóm bệnh nhân được chọn lọc kỹ và không có một blip nào ghi nhận được trong tối thiểu là 3 năm dùng HAART ổn định, đồng thời có xu hướng chung là tăng khá nhanh tốc độ giảm tế bào chứa virus thì thời gian cần để loại bỏ sạch HIV cũng là 51,2 năm.

Các bể chứa virus tiềm tàng bao gồm các loại quần thể tế bào vô cùng đa dạng, và sự ổn định của chúng hoàn toàn độc lập với số bản sao virus dư ra. Bởi vậy, dù rằng ức chế hoàn toàn các bản sao virus cũng không đủ xóa sạch HIV (Strain 2004).

Những phương pháp khác cũng đã được dùng trong một vài năm qua để cố gắng đẩy virus ra khỏi các bể chứa tiềm tàng (IL-2, hydroxyurea hoặc OKT), nhưng không thành công (Kulkosky 2002, Pomerantz 2002). Vào mùa hè 2005, một thử nghiệm trên valproinic acid -



một chất ức chế histon deacetylase-1 (HDAC1) cho thấy thuốc này đẩy HIV ra khỏi các tế bào lympho T “ngủ” (tiềm tàng) (Lehrman 2005). Trong 3/4 bệnh nhân, số lượng tế bào T tiềm tàng mang virus giảm đáng kể và thời gian bán hủy của chúng giảm xuống còn 2-3 tháng, so với các nghiên cứu khác nếu dùng phác đồ HAART cổ điển thì tới 44.2 tháng (Siciliano 2004).

Tóm lại: dựa vào những loại thuốc hiện có thì việc điều trị triệt căn là chưa thể. Các tế bào nhiễm tiềm tàng khác với những tế bào bình thường đôi chút, khó có thể phát hiện được bằng các phương pháp hiện đại vốn không đặc hiệu. Việc tẩy sạch các bể chứa virus hoặc đơn giản là loại bỏ tất cả các tế bào T nhớ nhiễm virus đều không thành công, quá độc hại hoặc quá nguy hiểm. Còn chưa rõ liệu valproinic acid hay liệu pháp miễn dịch khác thêm vào với HAART có đem lại một triển vọng nào hay không. Do tính phức tạp của cơ chế miễn dịch giải pháp cho điều này vẫn còn rất xa phía trước.

### Tài liệu tham khảo

1. Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16848276>
2. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577629>
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
5. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:416-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15738371>
6. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807304>
7. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860903>
8. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
9. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. *J Virol* 2004, 78:10566-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15367623>
10. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14581553>
11. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004, 190:148-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=15195254>
12. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131190>
13. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10229227>

## **Khi nào bắt đầu HAART**

*Christian Hoffmann, Fiona Mulcahy*

*"Đó là câu hỏi quan trọng nhất trong điều trị HIV" (A. Fauci)*

Chỉ định điều trị ARV phải dựa trên đánh giá về lâm sàng, số lượng tế bào CD4, và tải lượng virus. Đó là những yếu tố quan trọng để xác định liệu rằng đã cần điều trị chưa hay vẫn có thể trì hoãn. Thoạt nhìn thì mọi thứ có vẻ rất rõ ràng: số lượng CD4 càng thấp và tải lượng virus càng cao, thì nguy cơ mắc AIDS càng cao (Mellors 1997, Lyles 2000), và càng cần chỉ định điều trị khẩn cấp.

Nhưng nguy cơ cao đến mức nào thì thực sự đáng ngại đối với một cá thể? Bảng sau đây liệt kê các nguy cơ (đã chọn lọc) tiến triển thành AIDS trong vòng 6 tháng ở 3326 bệnh nhân trong kỷ nguyên trước HAART (Phillips 2004). Phạm vi nguy cơ này thay đổi rất rộng với từng cá nhân – từ 0 đến 50 %. Với một bệnh nhân 55 tuổi có số lượng CD4 dưới 50/μl và tải lượng virus 300 000 bản sao/ml, nguy cơ tiến triển thành AIDS trong vòng 6 tháng là 44.8 %. Với một bệnh nhân 25 tuổi có CD4 là 500 tế bào/μl và tải lượng virus 3000 bản sao/ml thì nguy cơ chỉ có 0.3 %. Điều này chứng tỏ tầm quan trọng của những tham số này để ước lượng nguy cơ đối với một cá nhân và chỉ định điều trị (xem bảng 5.1 ). Điều lạ lùng là tuổi của bệnh nhân lại không được đưa vào bất kỳ hướng dẫn nào, dù rằng theo nhiều dữ liệu nghiên cứu thấy nó ảnh hưởng rất rõ ràng đến tiến triển của bệnh.

	100 CD4/μl	200 CD4/μl	350 CD4/μl
35 tuổi			
VL 10.000	5,3	2,0	1,1
VL 100.000	10,6	4,1	2,3
55 tuổi			
VL 10.000	10,7	4,6	1,8
VL 100.000	20,5	9,2	3,6

*VL = Viral load - Tải lượng virus. (Từ: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51-8.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=15090829>)*

Tuy vậy, thời điểm nào là tốt nhất để bắt đầu điều trị vẫn còn là đề tài gây nhiều tranh cãi. Phải cân nhắc giữa nguy cơ tiến triển thành AIDS và nguy cơ kháng thuốc, nguy cơ độc tính lâu dài. Những nguy cơ này cộng với thực trạng không thể điều trị tiết căn được HIV đã dẫn đến những hướng dẫn điều trị mềm dẻo hơn ở nhiều nước hiện nay. Trong một nghiên cứu thuần tập trên 20.000 bệnh nhân, giá trị CD4 trung vị lúc bắt đầu điều trị dao động quanh

mức 200 tế bào/ $\mu$ l trong những năm gần đây so với mức trước đây là 270/ $\mu$ l vào 1998 (May 2006). Khẩu hiệu ban đầu: “Đánh mạnh và sớm” của những năm 1996 chủ trương khuyến cáo điều trị từ những giai đoạn sớm của bệnh đã bị loại bỏ. Khẩu hiệu hiện nay là “Đánh mạnh nhưng chỉ khi cần thiết”. Tương tự vậy, hiện nay đã không còn tập quán điều trị cho tất cả các bệnh nhân có tải lượng virus trên 10.000 bản sao/ml mà không cần quan tâm đến CD4 như khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của Mỹ năm 1997 (Carpenter 1997). Tuy nhiên gần đây đã có một xu hướng ngược lại. Do những tiến bộ trong điều trị, ngày càng có áp lực phải điều trị sớm hơn (Holmberg 2004, Schechter 2004). Ngoài ra, cho dù nguy cơ mắc AIDS là thấp khi CD4 tốt, nguy cơ đó vẫn không phải không có. Nguy cơ mắc AIDS ở mức 1-2% mỗi năm trong một vài năm trước sẽ trở thành đáng kể khi bệnh nhân được điều trị kéo dài hàng thập kỷ.

Các hướng dẫn điều trị quốc tế đều thống nhất rằng mọi bệnh nhân có triệu chứng và bệnh nhân có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l phải được điều trị. Tình hình không rõ ràng khi bệnh nhân không có triệu chứng và CD4 trên 200 tế bào/ $\mu$ l. Do chưa có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mọi khuyến cáo đều dựa trên nghiên cứu thuần tập, meta-analysis và đánh giá các bộ dữ liệu lớn. Tuy nhiên, các dữ liệu đó đều có vấn đề bởi chúng không loại trừ các yếu tố quan trọng như tính tuân thủ hoặc tiền sử điều trị, và quần thể bệnh nhân không thuần nhất. Do vậy, chúng có thể được phiên giải theo nhiều cách khác nhau. Bảng 5.2 trình bày các khuyến cáo mới nhất của Mỹ, Anh và Đức về khi nào bắt đầu điều trị.

Lâm sàng	CD4 cells/ $\mu$ l	Bắt đầu HAART là...
CDC B+C	Mọi giá trị	“khuyến cáo” (DHHS, GA, GB)
CDC A	< 200	“khuyến cáo” (DHHS, GA, GB)
CDC A	200-350	“nên” (DHSS) “nói chung nên, không phụ thuộc VL” (GA) “khuyến cáo cho hầu hết bệnh nhân nhưng cần tính đến một số yếu tố cá nhân”* (GB)
CDC A	$\geq$ 350	“đa số chuyên gia khuyến nên trì hoãn khi VL > 100,000, một số bác sỹ sẽ vẫn điều trị; trì hoãn khi VL < 100,000” (DHHS) với CD4 tới 500 tế bào, “khuyến cáo bởi hầu hết chuyên gia khi VL 50,000–100,000; phần lớn e ngại điều trị khi VL 50,000”, nếu CD4 trên 500 thì nên trì hoãn (GA) “trì hoãn” (GB)

VL = viral load. \* Các yếu tố cá nhân bao gồm triệu chứng, mong muốn của bệnh nhân, tuân thủ, nguy cơ độc tính, mức độ giảm CD4, mức độ VL và tuổi \*\*Không có sự phân biệt rõ ràng giữa mức CD4 350-500 và mức CD4 > 500

DHHS, CDC: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS), October 2006. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

GA: *German-Austrian Guidelines on Antiretroviral Therapy of HIV Infection (June 2005).*  
[http://www.rkidaignet.de/INFEKT/AIDS\\_STD/BR\\_LINIE/BR\\_LINIE.HTMedia/PDF\\_D\\_A\\_antiretroviral\\_06\\_05.pdf](http://www.rkidaignet.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTMedia/PDF_D_A_antiretroviral_06_05.pdf)

GB: *British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy, 2005.*  
<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines/index.html>

Hướng dẫn điều trị chỉ đưa ra những điểm tham khảo và không bắt buộc. Ở một số ca cần tiến hành điều trị sớm hơn so với hướng dẫn điều trị, ngược lại một số ca khác điều trị có thể (hoặc phải) trì hoãn lại. Chương sau đây sẽ bàn đến một số nghiên cứu liên quan đến điều trị khởi đầu đối với nhiễm HIV mạn tính. Trường hợp đặc biệt là nhiễm HIV cấp tính sẽ được bàn đến trong một chương riêng biệt.

### **Kinh nghiệm từ thực hành**

Dù rằng chỉ định HAART là hiển nhiên, thì vẫn phải làm rõ liệu bệnh nhân đã thực sự sẵn sàng cho điều trị. Vấn đề chủ yếu không phải ở lúc bắt đầu điều trị mà ở chỗ tiếp tục theo đuổi điều trị. Quyết định điều trị thường hay hấp tấp. Thường là không khôn ngoan nếu chỉ định điều trị và kê đơn ARV ngay từ lần khám và tư vấn đầu tiên. Thầy thuốc trước hết phải nắm được bức tranh toàn cảnh về bệnh nhân, và thử tìm hiểu chút ít về phong cách sống và động cơ chữa bệnh của bệnh nhân - tại sao họ đi khám, và họ mong muốn điều gì.

Trong một số trường hợp, bệnh nhân tự đặt mình dưới những áp lực không cần thiết và ép những người khác cũng phải vậy. Chỉ có đơn giản số lượng CD4 thấp hoặc một đợt cảm cúm kéo dài cũng cảm thấy hình như hệ miễn dịch đang suy yếu (“Tôi chưa từng thấy như thế bao giờ”), một kết quả nghiên cứu mới, một loại thuốc hứa hẹn trên báo chí (“Tôi đã được nghe về T-20”), một người quen biết vừa bắt đầu liệu trình điều trị – không có cái gì trong những điều trên là chỉ định để bắt đầu điều trị. Đặc biệt khó trong những trường hợp phải giải thích cho những người thuộc các nền văn hóa khác rằng không phải bất kỳ ai nhiễm HIV cũng cần phải điều trị ngay.

Mặt khác, mong muốn của bệnh nhân về một phác đồ nhất định cũng phải được tôn trọng. Cũng không nên trì hoãn HAART nếu bệnh nhân thực sự mong muốn điều trị ARV sau khi đã được thảo luận kỹ, cho dù mức độ cấp thiết vẫn ở mức chờ đợi được. Đối với nhiều bệnh nhân, điều trị có thể là hỗ trợ về tâm lý. Không phải ai cũng có thể ngủ ngon nếu biết rằng mỗi ngày có vài triệu virus được tạo ra và rất nhiều tế bào hỗ trợ bị tiêu hủy trong cơ thể mình.

Một quy tắc là cần có càng nhiều thời gian càng tốt cho việc quyết định bắt đầu điều trị. Điều này thường có thể làm được. Một bệnh nhân nắm được đủ thông tin thì thường là bệnh nhân

tuân thủ điều trị tốt hơn! Chúng tôi khuyến cáo rằng bệnh nhân đến vài lần để trao đổi và được tư vấn để chuẩn bị về tâm lý cho việc điều trị. Có hai ngoại lệ: nhiễm HIV cấp tính, và suy giảm miễn dịch trầm trọng. Tuy thế, dù rằng trong tình trạng có hầu hết các bệnh chỉ điểm của AIDS, thì trước hết cần điều trị bệnh cấp tính trước khi bắt đầu điều trị ART, vì các biến chứng có thể xảy ra khi điều trị PCP, toxoplasmosis hay CMV khiến làm mất đi các lựa chọn điều trị sau này. Chưa có nghiên cứu nào chứng minh lợi ích của việc bắt đầu cùng lúc HAART và điều trị nhiễm trùng cơ hội (nhưng cũng chưa có nghiên cứu nào chứng minh điều trị HAART sớm lại gây hại).

Nếu bệnh nhân có dự định đi nghỉ thời gian dài thì nên tạm ngừng chưa điều trị vội để đảm bảo theo dõi được đáp ứng điều trị và tác dụng phụ. Ngoài ra, bệnh nhân có thể tìm ra lý do này khác (áp lực công việc, thi cử, thay đổi công việc...) để trì hoãn điều trị. Nhiều bệnh nhân lo sợ AIDS nhưng cũng lo sợ cả HAART (“viên thuốc là sự khởi đầu của cái chết!”). Họ thường nghĩ ra những điều không hay về HAART – cần làm rõ rằng bắt đầu điều trị không có nghĩa bệnh nhân sẽ phải tiêm truyền hàng ngày và không làm việc được!

Phải giải thích về quá trình điều trị cho tất cả các bệnh nhân từ khi mới bắt đầu, kể cả khi chưa cần thiết phải điều trị. Nó cũng rất hữu ích nhằm xác định từ sớm những giá trị ngưỡng riêng cho từng cá thể để bắt đầu trị liệu, vì thế trị liệu được bắt đầu chỉ khi những ngưỡng này đã đạt tới. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, bệnh nhân có nhiều động lực hơn khi tiếp cận bằng cách này.

Chúng tôi cũng có xu hướng điều trị HAART sớm hơn cho những bệnh nhân cao tuổi (trên 50 tuổi). Mặc dù khả năng hồi phục của hệ miễn dịch ở những bệnh nhân cao tuổi giảm đi đáng kể (Ledermann 2002, Grabar 2004), nhưng cho đến nay, điều này chưa được thừa nhận trong bất kỳ hướng dẫn điều trị nào. Điều quan trọng hơn nữa là nguy cơ xuất hiện nhiễm trùng cơ hội cũng phụ thuộc vào tuổi bệnh nhân (Phillips 2004). Một ví dụ khác từ nghiên cứu CASCADE (Bảng 5.1) chứng minh điều này: một bệnh nhân 25 tuổi, có CD4 là 100 tế bào/ $\mu$ l và tải lượng virus là 100 000 bản sao/ml có nguy cơ tiến triển thành AIDS trong vòng 6 tháng là khoảng 10 % – đối với bệnh nhân 55 tuổi, thì mức nguy cơ đó xuất hiện khi bệnh nhân chỉ có 150 tế bào T- CD4+ T-cells/ $\mu$ l và tải lượng virus là 30.000 bản sao/ml!

Điều quan trọng là không chỉ số lượng CD4 quan trọng, mà tỷ lệ % CD4 cũng có vai trò quan trọng không kém. Đặc biệt, khi số lượng tuyệt đối CD4 cao thì tỷ lệ CD4 là yếu tố quan trọng để dự đoán nguy cơ tiến triển thành AIDS. Một nghiên cứu đã thấy rằng nguy cơ tiến triển

thành AIDS ở những bệnh nhân có CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l đã tăng lên 4 lần khi tỷ lệ CD4 dưới 17% (Hulgan 2005).

Cuối cùng, cũng không nên quên rằng, số lượng tế bào CD4 là một marker “đại diện”. Cũng chính vì là “đại diện”, nên nó được quan niệm như một thứ thay thế cho kết cục lâm sàng. Do vậy, CD4 chỉ là sự biểu hiện thô sơ của kết cục lâm sàng thực sự. Dù rằng nó đóng vai trò này rất tốt và dù rằng số lượng CD4 là một marker đại diện tốt nhất trong y học HIV thì **vẫn cần phải khám lại bệnh nhân!**

### Những bệnh nhân có triệu chứng

Hiện nay, mọi người đều thống nhất rằng tất cả các bệnh nhân có triệu chứng liên quan đến HIV đều phải được điều trị ARV. Tất nhiên, điều này chủ yếu đúng với các bệnh nhân ở giai đoạn C theo CDC (có AIDS), nhưng cũng áp dụng với cả các bệnh nhân giai đoạn B. Mặc dù điều này đúng đối với hầu hết các trường hợp, vẫn cần cân nhắc ở từng trường hợp cụ thể. Để tránh hiểu lầm, cần nhớ: tất cả các nhiễm trùng cơ hội mà chỉ xảy ra khi có tình trạng suy giảm miễn dịch trầm trọng như CMV, MAC, hay PCP, và cả trường hợp u ác tính do AIDS (bao gồm cả bệnh Hodgkin không xác định tình trạng AIDS) cần được cân nhắc chỉ định điều trị nhanh chóng, đặc biệt nếu không có điều trị đặc hiệu như trường hợp PML. Ở những ca này chỉ định điều trị HAART sớm ngay là một lựa chọn điều trị duy nhất có thể có.

Tuy thế: Herpes zoster (giai đoạn B) có thể xảy ra ngay cả khi có suy giảm miễn dịch rất nhẹ và không nhất thiết biểu thị một sự suy sụp về miễn dịch. Giảm tiểu cầu hoặc các triệu chứng về thể chất cũng có thể do các nguyên nhân khác gây ra. Một ví dụ khác là: Lao - (một tình trạng bệnh lý chỉ điểm AIDS và vì thế nó là một chỉ định “cấp cứu” cho việc điều trị) – có thể chỉ là một nhiễm trùng cơ hội tình cờ; nó có thể xảy ra khi không có tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc chỉ suy giảm ở mức trung bình. Có thể trì hoãn HAART ở những bệnh nhân lao có số lượng CD4 còn tốt (xem ví dụ ở bảng 5.3).

Bảng 5.3: Nghiên cứu 1 trường hợp, mà nếu tuân thủ theo hướng dẫn điều trị sẽ dẫn đến phải điều trị HIV tới 11 năm. NA = Không có dữ liệu			
		CD4 (%)	Viral load
May 95	Lao phổi (= AIDS)	330 (27)	NA
Feb 96	Chấm dứt điều trị lao phổi Bệnh nhân từ chối HAART (được chỉ định cấp cứu)	437 (29)	NA
Oct 97	Bệnh nhân từ chối HAART (được chỉ định cấp cứu)	402 (33)	29.500
Oct 99	Bệnh nhân từ chối HAART (được chỉ định cấp cứu)	393 (29)	13.500
Oct 00	Bệnh nhân từ chối HAART (được chỉ định cấp cứu)	520 (30)	12.500
Jun 02	Bác sỹ không muốn chỉ định HAART	521 (29)	7.440

Oct 04	HAART ít khi được thảo luận tới...	391 (26)	15.300
Nov 06	Không có gì mới. Liệu nó có thay đổi một lần nữa?	336 (26)	11.200

Theo hướng dẫn điều trị của Anh, lao phổi là một ngoại lệ xảy ra để trì hoãn điều trị ARV. Mặt khác, các bệnh lý ít nguy hiểm hơn như nấm Candida hay bạch sản dạng lông ở miệng cũng là chỉ điểm chính xác cho tình trạng suy giảm miễn dịch. Nó có thể là mào đầu cho những tình trạng bệnh nghiêm trọng hơn nhiều. Trong những tình trạng như vậy, việc đề xuất điều trị (ARV) cho bệnh nhân là thích hợp, dù rằng số lượng CD4 thường ở mức ổn định.

Tình hình cũng tương tự nếu có các rối loạn về thể chất hoặc trí giác. Một bệnh nhân mới xuất hiện biểu hiện suy giảm khả năng tập trung - nếu đã loại trừ các nguyên nhân khác - thì có thể đã bị suy giảm trí giác tiên phát do HIV. Thay đổi về thần kinh - tâm thần đôi khi quan sát thấy ở những bệnh nhân không triệu chứng (xem: McArthur 2005).

### **Những bệnh nhân không triệu chứng – CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l**

Người ta nhất trí rằng phải bắt đầu điều trị cho những bệnh nhân không triệu chứng có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l. CD4 200 là điểm ngưỡng, và không nên chờ đến khi nó xuống dưới ngưỡng này vì nguy cơ xuất hiện các biến chứng trầm trọng sẽ tăng lên rất nhanh theo thời gian (Mellors 1997, Egger 2002). Ở những bệnh nhân có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l và tải lượng virus cao thì nguy cơ xuất hiện AIDS trong 6 tháng đôi khi tới trên 10% (Phillips 2004). Bởi vậy đừng để nó xảy ra: các biểu hiện đầu tiên của AIDS có thể là những bệnh không dễ điều trị. Nếu PML, CMV, hay toxoplasma não xảy ra thì kết quả thông thường là rất nguy hiểm và có thể gây những tổn thương vĩnh viễn.

Tuy nhiên, hiện nay những cân nhắc trên là thừa đối với rất nhiều bệnh nhân đến khám lần đầu. Một phần ba trong số đó có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l. Câu hỏi ở đây không phải là bắt đầu điều trị HAART ngay trong ngày một ngày hai, mà là liệu có nên bắt đầu điều trị. Liệu bệnh nhân có trở lại khám nữa hay không? Hiện nay chúng tôi thường bắt đầu điều trị dự phòng PCP cho những bệnh nhân này. Hai tuần đầu tiên sẽ chỉ để chẩn đoán (nội soi, chụp tim phổi, siêu âm) và cung cấp các thông tin tư vấn (cũng như để tìm hiểu liệu bệnh nhân có phù hợp để tham gia một nghiên cứu nào đó) và để xác định những vấn đề về tâm lý đối với bệnh nhân. Yêu cầu phải đặc biệt chú ý nói về áp lực của việc phải uống nhiều thuốc và đúng thời gian. **HAART chỉ bắt đầu khi tất cả những băn khoăn trên đã được giải quyết.**

Nguy cơ mắc AIDS vẫn còn tăng lên ở những bệnh nhân này ngay cả sau khi đã điều trị HAART. Điều này cũng hợp logic vì sự suy giảm miễn dịch trầm trọng đòi hỏi phải có một thời gian dài để hồi phục, bởi thế bệnh nhân vẫn còn nguy cơ trong những tháng đầu. Tuy vậy thì các nguy cơ này cũng khá thấp: khi phân tích những bệnh nhân chưa từng điều trị ARV có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l đang trong giai đoạn khởi đầu điều trị, người ta thấy 8.3 trường hợp AIDS mới được phát hiện trong mỗi 100 bệnh nhân/năm - ở những bệnh nhân có CD4 ít nhất là 350 tế bào/ $\mu$ l thì giá trị này là 1.8/100 bệnh nhân mỗi năm. Tương tự vậy, tỷ lệ tử vong hơi tăng ở mức 2.9 so với 0.7/100 bệnh nhân/năm (Phillips 2001).

### **Những bệnh nhân không có triệu chứng – CD4 từ 200-350 tế bào/ $\mu$ l**

Đối với những bệnh nhân này thì hầu hết các hướng dẫn điều trị đều khuyến cáo bắt đầu điều trị, dù rằng nguy cơ tiến triển thành AIDS là khá thấp. Trong nghiên cứu MACS Cohort, các mẫu máu đông lạnh thu nhận từ giai đoạn 1985-1988 đã được phân tích và xác định mối tương quan với diễn biến lâm sàng của từng bệnh nhân (Phair 2002). Kết quả cho thấy, không có bệnh nhân nào có CD4 trên 200 tế bào/ $\mu$ l và tải lượng virus dưới 20,000 bản sao/ml tiến triển thành AIDS trong vòng năm tiếp theo.

Ngoài ra, nguy cơ mắc AIDS nếu theo dõi thời gian dài cũng không thể bị loại trừ hoàn toàn, đặc biệt nếu VL cao. Chúng tôi đã gặp một số bệnh nhân mắc sarcoma Kaposi, PML hoặc u lympho khi CD4 ở mức 200-350. Trong nghiên cứu EuroSIDA, nguy cơ mắc PCP hoặc nấm thực quản khi CD4 trên 200 là 1.6% (Podlekareva 2006). Trong thời đại của các phác đồ HAART có độ dung nạp tốt, nguy cơ mắc AIDS hàng năm vẫn ở khoảng 1-2%. Liệu chất lượng cuộc sống sẽ ảnh hưởng đến mức nào nếu chờ đợi và khiến bệnh nhân phải đối mặt với nguy cơ như vậy? Chúng ta tránh được bao nhiêu độc tính lây dài của thuốc trong 1, 2 hoặc 3 năm chưa điều trị? Điều rõ ràng là: càng ít lo ngại về tác dụng phụ lâu dài, càng nên điều trị HAART sớm.



Các yếu tố cá nhân cần được xem xét ở một bệnh nhân không triệu chứng có CD4 còn tốt

- Liệu CD4 có xu hướng giảm xuống hay không, mức giảm là bao nhiêu? → luôn kiểm tra tỷ lệ %CD4, tỷ lệ CD4/CD8; thường giá trị tuyệt đối thay đổi khá mạnh
- VL cao đến mức nào? → CD4 giảm “thực sự” rất hiếm nếu VL thấp (< 10,000 bản sao/ml)
- Giá trị thường gặp ở bệnh nhân này là bao nhiêu? → một bệnh nhân có CD4 ở mức khoảng 1,200 nay tụt xuống 350 sẽ suy giảm miễn dịch nặng hơn một bệnh nhân luôn duy trì ở mức 450 tế bào CD4
- Bệnh nhân đã sẵn sàng điều trị chưa, họ được tư vấn kỹ chưa, tuân thủ ở mức độ nào? → y bệnh nhân càng do dự và càng lo lắng thì cần dành càng nhiều thời gian cho họ trước khi bắt đầu điều trị.
- Bệnh nhân bao nhiêu tuổi? Khả năng phục hồi miễn dịch giảm đi khi tuổi cao hơn → bệnh nhân càng lớn tuổi càng nên điều trị sớm
- Có triệu chứng nào mà bệnh nhân không để ý hay họ không thấy đáng ngại → phải khám kỹ toàn thân! Bạch sản lông, nấm miệng, viêm da dầu, nấm...?

*Xem Bí quyết trong thực hành (dưới đây)*

### **Những bệnh nhân không triệu chứng - CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l**

Trong nhiều hướng dẫn điều trị, ranh giới 350 CD4/ $\mu$ l là một ngưỡng mà trên đó thông thường người ta khuyên nên trì hoãn điều trị. Trong nghiên cứu MACS Cohort, thấy không bệnh nhân nào có CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l và tải lượng virus dưới 60.000 bản sao/ml tiến triển thành AIDS trong vòng 1 năm (Phair 2002). Phần lớn các nghiên cứu (Bảng 5.5) không chứng tỏ được ưu điểm của việc bắt đầu HAART ở mức CD4 này. Tuy vậy cũng có một số ngoại lệ: phân tích ghép cặp chỉ ra rằng có lợi ích (dù nhỏ nhưng có ý nghĩa thống kê) nếu bắt đầu HAART với mức CD4 cao trên 350 tế bào/ $\mu$ l (Opravil 2002). 283 bệnh nhân được bắt đầu HAART với mức CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l, được ghép cặp về tuổi, giới, số lượng CD4, tải lượng virus và nhóm nguy cơ lây nhiễm HIV với nhóm đối chứng không được điều trị trong ít nhất 12 tháng. Theo dõi trong 3 năm tiếp theo, nguy cơ tiến triển thành AIDS ở nhóm không được điều trị cao gấp 2 lần nhóm được điều trị. Nếu có 52 người phát bệnh (10 ca

AIDS, ngoài ra là nấm hộng, bạch sản lông và herpes zoster) trong nhóm không được điều trị thì cũng phải so sánh với các tác dụng phụ do HAART ở nhóm được điều trị. Hơn một phần ba (35 %) số bệnh nhân phải ngừng HAART, 51 ngừng do những vấn đề về dạ dày ruột, 25 do các vấn đề về thận, thần kinh trung ương hay loạn dưỡng lipid – một giá khá đắt so với giá trị lâm sàng. Tuy nhiên khi có các phác đồ với khả năng dung nạp tốt hơn thì những kết quả này có thể sẽ không còn đúng nữa.

Một nghiên cứu khác đã đi đến kết luận rằng nếu tiến hành điều trị ARV sớm khi CD4 trên 350 tế bào/ $\mu$ l thì có giá trị cải thiện tỷ lệ sống (Palella 2003). Khi phân tích dữ liệu của nghiên cứu American HOPS Cohort, bệnh nhân được chia thành các nhóm dựa vào số lượng CD4 ban đầu. Bệnh nhân trong cùng một nhóm có thể được điều trị ART ngay hoặc chờ đến khi số lượng tế bào CD4 tụt xuống nhóm thấp hơn và so sánh 2 tốp bệnh nhân này với nhau. Cách thiết kế này đã giới hạn được nhược điểm của phần lớn các nghiên cứu thuần tập, trong đó một bệnh nhân có nguy cơ thường chỉ được xác định khi việc điều trị đã bắt đầu (“lead time bias”), ở đây về mặt lý thuyết thì thời điểm bắt đầu của mỗi bệnh nhân là như nhau. Tuy thế, nghiên cứu này vẫn còn nhiều điểm cần xem lại về phương pháp. Ví dụ: nghiên cứu này bao gồm cả những bệnh nhân đã được điều trị ARV (đơn trị hay dùng 2 loại thuốc) và những bệnh nhân đầu tiên tham gia nghiên cứu này là từ 1994. So với điều trị ngày nay, chưa chắc đã có được sự khác biệt như vậy. Nguy cơ tử vong tính là thấp: dữ kiện mới nhất từ HOPS cohort (Lichtenstein 2006) cho thấy nguy cơ tử vong là 15,9/1.000 bệnh nhân năm với CD4 từ 200-349, 11,5/1.000 bệnh nhân năm với CD4 từ 350-500 và 7,5/1.000 bệnh nhân năm với CD4 trên 500 tế bào/ $\mu$ l.

Tại sao không có một nghiên cứu ngẫu nhiên để lý giải câu hỏi này? Bài bình luận nghiên cứu thuần tập nói trên đã đưa ra một số tính toán (Lane 2003): để thiết kế một nghiên cứu ngẫu nhiên với hiệu lực nghiên cứu 80% đối với bệnh nhân được điều trị khi CD4 dưới 250 tế bào/ $\mu$ l, thì cần 650 sự kiện để xác định được mức khác biệt về tỷ lệ tử vong là 20%. Với ước lượng mức tiến triển là 1% của bệnh nhân/năm thì cần có khoảng 6.500 bệnh nhân được theo dõi trong 10 năm. Đây là một dự án mạo hiểm không thể đạt tới được.

Cho dù có những khó khăn như vậy, các chuyên gia thấy rằng vẫn cần có một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn toàn cầu để xác định thời điểm tối ưu bắt đầu điều trị. Thành công của nghiên cứu SMART với hơn 6.000 bệnh nhân (xem “Ngắt đoạn điều trị”) chứng tỏ điều này hoàn toàn có thể thực hiện được.

### **Những bí quyết thực hành điều trị cho những bệnh nhân không có triệu chứng**

- Nên điều trị cho bệnh nhân có CD4 dưới 200 tế bào/ $\mu$ l càng sớm càng tốt.
- “Càng sớm càng tốt” không có nghĩa là “Ngay lập tức”: cần có thời gian để làm quen với bệnh nhân, đưa ra những tư vấn hợp lý, bắt đầu những biện pháp phòng bệnh – không phải chỉ là vấn đề bắt đầu điều trị trong một vài ngày tới !
- Nếu CD4 trên 200 tế bào/ $\mu$ l thì còn có nhiều thời gian hơn – diễn biến của CD4 là rất quan trọng. Lưu ý đến tỷ lệ % CD4!
- Giảm 50-100 tế bào CD4/ $\mu$ l mỗi năm là quá nhiều! Không nên trì hoãn quá lâu đối với những bệnh nhân này!
- Do tính biến thiên của CD4, cần phải xét nghiệm lại trước khi điều trị.
- Nếu trên 350 tế bào CD4/ $\mu$ l: hãy chờ, nhưng phải tiếp tục theo dõi, ít nhất mỗi 3 tháng một lần.
- Tải lượng virus càng cao thì càng cần theo dõi số lượng CD4 dày hơn: > 100.000 bản sao/ml, thì phải theo dõi CD4 ít nhất 2 tháng một lần.
- Điều trị ngay khi CD4 ở mức 350 tế bào/ $\mu$ l có thể là hợp lý nếu tải lượng virus rất cao, tốc độ sụt giảm CD4 rất nhanh hoặc bệnh nhân yêu cầu được điều trị (sau khi đã được giải thích kỹ lưỡng).
- Kiểm tra xem bệnh nhân liệu có thích hợp để tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng nào đó không!

### **Những hệ quả ở giai đoạn muộn hơn của bệnh**

Khi tranh luận về thời điểm bắt đầu điều trị, người ta thường có một lập luận rằng bắt đầu chậm sẽ gây ảnh hưởng không tốt đến thành công của điều trị sau này. Tuy nhiên, liệu thời điểm bắt đầu có ảnh hưởng gì đến thành công về miễn dịch và virus học? Liệu những người đến (điều trị) muộn có thực sự có tiên lượng xấu hơn? Phần sau là tóm lược các dữ liệu cơ sở cho những thảo luận này.

### *Thành công về virus trong trường hợp tình trạng khởi điểm không thuận lợi*

Thoạt nhìn thì nhiều nghiên cứu thuần tập đã chứng tỏ rất rõ ràng rằng đáp ứng về virus thường kém hơn ở những bệnh nhân có số lượng CD4 thấp và tải lượng virus cao tại thời điểm bắt đầu điều trị (Casado 1998, Mocroft 1998 + 2000, Miller 1999, Wit 1999, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Yamashita 2001, Palella 2003, Wood 2005). Theo một phân tích meta-analysis trên 30 nghiên cứu tiến cứu thì CD4 tại thời điểm ban đầu đóng vai trò rất quan trọng đối với việc giảm tải lượng virus trong quá trình điều trị (Skowron 2001). Điều này có vẻ rất thẳng thắn: tải lượng virus càng cao và số lượng CD4 càng thấp thì thành công về virus học của liệu trình HAART càng thấp. Những người ủng hộ quan điểm khởi đầu HAART sớm thường căn cứ vào các dữ liệu này mà quên mất 3 điểm quan trọng:

*Đầu tiên*, điều này không đúng với một số nghiên cứu thuần tập, trong đó chỉ nghiên cứu những bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV hoặc các bệnh nhân chưa từng điều trị và bệnh nhân đã điều trị được phân biệt rõ (Cozzi-Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Tiền sử điều trị NRTI là một yếu tố nguy cơ gây thất bại điều trị về virus học ở nhiều nhóm thuần tập (Casado 1998, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Le Moing 2002). Trong nghiên cứu HOPS Cohort, việc trước đó bệnh nhân chưa từng được điều trị là yếu tố quyết định đối với thành công dài hạn của việc điều trị (Holmberg 2003). Hiện nay rất hiếm còn những bệnh nhân được điều trị với chỉ một hoặc hai thứ thuốc, và các phác đồ HAART mới rất hiệu quả khiến cho dù bệnh nhân có tải lượng virus cao vẫn có thể đạt tỷ lệ thành công lớn.

*Thứ hai là*: nguy cơ tương đối của việc thất bại điều trị về virus học thường chỉ tăng lên ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch nặng (dưới 50 tế bào CD4/ $\mu$ l) hay tải lượng virus rất cao (trên 100,000 bản sao/ml). Ở mức CD4 trên 200 tế bào/ $\mu$ l hay tải lượng virus dưới 100.000 bản sao/ml thì sự khác biệt thường khó nhận ra (xem phần sau).

*Thứ ba là*: chỉ có rất ít nghiên cứu cân nhắc đến sự tuân thủ điều trị. Tuy khó đánh giá nhưng tuân thủ là yếu tố mang tính quyết định đối với đáp ứng virus học (Le Moing 2002, Wood 2004). Một bệnh nhân được khởi đầu điều trị với một tình trạng cấp cứu với mức CD4 dưới 30 tế bào/ $\mu$ l (và họ đến với thầy thuốc chỉ một thời gian ngắn trước khi có biểu hiện AIDS trên lâm sàng hoặc thậm chí sau khi đã xuất hiện AIDS) thì có thể có quan điểm khác về bệnh tật và sức khỏe, và có thể kém tuân thủ hơn so với những bệnh nhân đã tìm kiếm sự hỗ trợ y

tế ngay từ khi có số lượng CD4 còn tốt và khởi đầu liệu trình HAART sau khi đã suy xét kỹ càng. Rõ ràng rằng hiệu quả của HAART sẽ khác nhau ở những bệnh nhân này.

Tóm lại: trong thời kỳ của các phác đồ HAART mới, một bệnh nhân có tải lượng virus cao và số lượng CD4 rất thấp vẫn có thể kiểm soát virus khá thành công nếu tuân thủ điều trị, không hề khó khăn hơn một bệnh nhân với điểm khởi đầu thuận lợi.

#### *Thành công về miễn dịch trong trường hợp tình trạng khởi đầu không thuận lợi*

Có nhiều yếu tố liên quan đến sự tăng lên về số lượng CD4: tuổi, kích thước và mức độ thoái hóa tuyến ức (xem chương “Mục tiêu điều trị”). Liệu giá trị CD4 lúc khởi đầu điều trị có vai trò gì hay không? Một số nghiên cứu thuần tập thấy chúng chẳng liên quan gì (Yamashita 2001, Pezzotto 2001, Cozzi-Lepri 2001). Nghiên cứu Swiss Cohort lại thấy số lượng CD4 thấp ở thời điểm bắt đầu điều trị là yếu tố nguy cơ rõ ràng đối với việc không thể đạt được mức CD4 trên 500 tế bào / $\mu$ l sau 4 năm điều trị (Kaufmann 2002+2005).

Hơn nữa, theo kinh nghiệm của chúng tôi thì hệ miễn dịch hiếm khi hồi phục hoàn toàn nếu giá trị lúc khởi đầu thấp; hệ miễn dịch càng bị tổn hại thì về dài lâu càng ít có khả năng hồi phục hoàn toàn (Garcia 2004).

Một hệ quả khác của việc khởi động điều trị muộn có thể là khả năng hồi phục việc sản xuất các kháng thể miễn dịch đặc hiệu, cả đối với HIV và các nhiễm trùng cơ hội khác. Nhiều nghiên cứu đưa ra giả thuyết rằng sự hồi phục về chất lượng miễn dịch không tiến triển cùng tiến độ với sự hồi phục về số lượng (Gochorov 1998, Lange 2002). Điều này có thể liên tưởng đến một mảnh hoang mạc, nơi mà cỏ hoang sẽ mọc lại trước khi cây hoa mọc. Nhưng đâu là hệ quả lâm sàng của những dữ liệu labo này? Vì sao những nguy cơ mắc AIDS giảm xuống một cách rất ấn tượng và nhanh chóng cùng với sự tăng lên về số lượng CD4? Rốt cuộc thì cỏ hoang xuất hiện cũng không quá tệ. Vì sao thậm chí những bệnh nhân suy giảm miễn dịch trầm trọng cũng có thể ngừng điều trị dự phòng một cách an toàn mỗi khi CD4 tăng lên trên 200 tế bào/ $\mu$ l? Những kết quả quan sát lâm sàng này - dù rằng chỉ trong giai đoạn ngắn - có vẻ rất mâu thuẫn.

#### *Thành công về lâm sàng trong trường hợp tình trạng khởi đầu không thuận lợi*

Hầu hết các nghiên cứu thấy rằng có mối liên quan rõ ràng giữa số lượng CD4 lúc khởi đầu HAART với tỷ lệ tiến triển thành AIDS và tử vong (Hogg 2000, Grabar 2000, Cozzi-Lepri 2001, Phillips 2001, Egger 2002, Kaplan 2001+2003, Palella 2003, Sterling 2003). Nếu CD4 dưới 50/ $\mu$ l khi bắt đầu điều trị thì tỷ lệ tiến triển thành AIDS vẫn luôn luôn cao (Hogg 2003).

Một nghiên cứu thuần tập khác cho thấy nguy cơ này vẫn còn cao ngay khi CD4 ở mức 200/ $\mu$ l (Phillips 2001, Sterling 2001, Kaplan 2003).

Dữ liệu của nghiên cứu lớn nhất từ trước đến nay (Egger 2002), trong đó 13.000 bệnh nhân có dùng HAART được phân tích, đã khẳng định số lượng CD4 lúc bắt đầu điều trị có liên quan chặt chẽ với khả năng xuất hiện AIDS hoặc tử vong sau này. So với nhóm bệnh nhân có CD4 lúc bắt đầu HAART dưới 50 tế bào/ $\mu$ l thì nguy cơ của nhóm bệnh nhân có số lượng CD4 cao là thấp hơn rõ rệt (xem bảng 5.4). Một điều cần nhớ là có sự khác nhau không lớn ở nhóm bệnh nhân có CD4 trên 200 tế bào/ $\mu$ l. Tải lượng virus lúc khởi đầu điều trị chỉ có liên quan nếu nó ở mức độ rất cao, ví dụ trên 100.000 bản sao/ml.

Số lượng CD4/ $\mu$ l lúc khởi đầu	Nguy cơ tương đối
50-99 so với < 50	0,74 (0,62-0,89)
100-199 so với < 50	0,52 (0,44-0,63)
200-349 so với < 50	0,24 (0,20-0,30)
> 350 so với < 50	0,18 (0,14-0,22)

#### Liệu có sự khác nhau nào giữa 200-350 và >350 tế bào T- CD4/ $\mu$ l?

Trong phân tích meta-analysis đã nói trên thì thấy sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân này là rất nhỏ (Egger 2002). Tỷ lệ AIDS là 2.3 so với 1.8; tỷ lệ tử vong là 1.0 so với 0.7 cho mỗi 100 bệnh nhân-năm. Điều đó có nghĩa là chỉ hơn nhau 1 ca AIDS trong 200 bệnh nhân-năm! Có lẽ vẫn cần một nghiên cứu ngẫu nhiên rất lớn để xác định sự khác biệt giữa hai nhóm này. Một số nghiên cứu thuần tập khác cũng đã đưa ra câu hỏi rằng liệu có sự khác biệt nếu bệnh nhân được khởi đầu điều trị khi CD4 là 200-350 hoặc sớm hơn không. Cho đến bây giờ thì hầu hết không tìm thấy ưu điểm gì của việc khởi đầu điều trị sớm (Bảng 5.5). Tuy vậy, thời gian quan sát ở những nghiên cứu này tương đối ngắn. Có thể sẽ tìm ra sự khác biệt nào đó nếu nghiên cứu lâu dài hơn.

Một vấn đề của nhiều nghiên cứu thuần tập là chúng không cân nhắc đến thành công của HAART ở mức độ cá thể. Một phân tích phức tạp trên gần 10.000 bệnh nhân đã xét đến các giá trị lúc khởi đầu điều trị cũng như sau 6 tháng (Chene 2003) và kết quả rất rõ ràng: đáp ứng với HAART có giá trị dự báo khả năng giảm nguy cơ tiến triển thành AIDS và nguy cơ tử vong, bất kể giá trị CD4 ban đầu là bao nhiêu.

Bảng 5.5: Ảnh hưởng của số lượng CD4 đối với thành công điều trị. So sánh giữa nhóm CD4 200-350 tế bào/ $\mu$ l và nhóm CD4 > 350 tế bào/ $\mu$ l lúc khởi đầu HAART.

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Giảm về AIDS, và tử vong?</b>	<b>Thể hiện tăng rõ ràng CD4?</b>	<b>Đáp ứng tốt lên về virus học?</b>
Canadian Cohort (Chaisson 2000, n=553)	**	**	Không (xu thế)
ICONA, Italian Cohort (Cozzi-Lepri 2001, n=1.421)	Không	Không	Không
CDC database, USA (Kaplan 2001, n=10.885)	Không	**	**
John Hopkins Cohort (Sterling 2003, n=333)	Không	**	Không
Swiss, Frankfurt, EuroSIDA Cohorts (Phillips 2001, n=3226)	Không	**	Không
Swiss Cohort (matched pair) (Opravil 2002, n=2x283)	Có	**	**
MACS Cohort (Ahdieh-Grant 2003, n=349)	Không	**	**
HOPS Cohort (Palella 2003, n=1.464)	Có	**	Có
Barcelona Cohort, single-center (Garcia 2004, n = 861)	Không	Không (xu thế)	**

\*\* Không chỉ rõ

Tìm ra một thời điểm tốt nhất để bắt đầu điều trị là một quyết định khó nhất trong điều trị HIV. Để kết luận, xin đưa ra các ưu và nhược điểm của bắt đầu điều trị.

**Luận điểm về việc bắt đầu điều trị sớm:**

<b>Luận điểm ủng hộ</b>	<b>Luận điểm phản đối</b>
“Số lượng CD4 càng thấp, bệnh nhân càng phải chịu các nguy cơ lâu hơn.”	“Tình trạng này chủ yếu xảy ra với bệnh nhân thực sự suy giảm miễn dịch, đối với những người này việc điều trị là không bàn cãi. Càng bắt đầu điều trị sớm, càng dễ xảy ra độc tính khi dùng thuốc kéo dài!”
“Số lượng CD4 thấp đồng nghĩa với việc thành công điều trị về virus và miễn dịch học có thể chỉ đạt được ở mức trung bình. Ở một số giai đoạn, sự phá hủy của hệ thống miễn dịch là không thể đảo ngược”	“Điều này chủ yếu đúng với những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch thực sự. Tuy thế đáp ứng về virus học có vẻ không giảm đi ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV.”
“Càng chờ lâu, càng dẫn đến chọn lọc ra những chủng virus nhân bản mạnh và có khả năng lẩn tránh miễn dịch, dẫn đến càng khó điều trị”	“Đây là một lý thuyết lý thú từ labo. Nhưng chưa đâu có dữ liệu lâm sàng ?”
“Tình trạng bệnh nhân càng kém thì càng khó dung nạp HAART.”	“Từ xa xưa, điều này đã được chứng minh. Nhưng nó không áp dụng được ở đây vì chúng ta chỉ xét đến những bệnh nhân không có triệu chứng .”
“HIV cần được điều trị càng sớm càng tốt, giống như các bệnh nhiễm khuẩn khác.”	“HIV không giống các bệnh nhiễm khuẩn khác. HIV không thể chữa khỏi hoàn toàn như nhiều loại vi khuẩn. Herpes virus cũng không điều trị khỏi hẳn mà chỉ điều trị khi cần.”
“Người ta đã chứng minh rằng bệnh nhân được điều trị thì ít lây nhiễm cho người khác hơn.”	“Và có thể có xu hướng tăng hành vi nguy cơ. Hơn nữa, nguy cơ lan truyền kháng thuốc tiên phát sẽ tăng lên .”



### Luận điểm về việc bắt đầu điều trị muộn:

Luận điểm ủng hộ	Luận điểm phản đối
“Càng điều trị sớm, càng sớm có và có nhiều các tác dụng phụ của thuốc.”	“Nhưng vấn đề là: Nếu một năm không được điều trị thì cũng tăng nguy cơ AIDS, điều này liệu có gì khác?”
“Càng điều trị sớm, về lâu dài càng tăng nguy cơ kháng thuốc ”	“Nếu bệnh nhân tuân thủ tốt, nguy cơ kháng thuốc là rất thấp với phác đồ điều trị hiện nay.”
“Dù một hệ miễn dịch kém cũng có thể hồi phục; rốt cuộc việc dự phòng có thể ngừng lại một cách an toàn khi CD4 tăng lên.”	“Điều này có thể đúng với một số bệnh nhân, nhưng không phải là tất cả. Có những bằng chứng chứng tỏ chất lượng đáp ứng miễn dịch vẫn suy giảm.”
“Việc bắt đầu điều trị ở mức 200 tế bào CD4 không bao giờ là quá muộn.”	“Một số tình trạng bệnh chỉ điểm AIDS đôi khi xảy ra trong những tình huống như thế này; chẳng có gì chắc chắn rằng PML hay lymphoma sẽ không xảy ra.”

### Tài liệu tham khảo

1. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol* 2003; 157:738-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12697578>
2. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 1997;277:1962-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9200638>
3. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F131-F135. <http://amedeo.com/lit.php?id=9708403>
4. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000; 284:3128-29.
5. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-686. <http://hiv.net/link.php?id=12957089>
6. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15:983-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399980>
7. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13:F35-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397555>

## **Bắt đầu bằng phác đồ HAART nào?**

*Christian Hoffmann và Fiona Mulcahy*

Khi đã quyết định cần điều trị HAART, thì câu hỏi tiếp theo là bắt đầu bằng thuốc nào? Hiện đã có hơn 24 loại thuốc được lưu hành, và số lượng các khả năng phối hợp thuốc về lý thuyết thoạt nhìn là rất phức tạp. Trong nhiều hướng dẫn điều trị, có tới vài chục cách phối hợp khác nhau được khuyến cáo.

Do đó, nếu được thì mọi bệnh nhân chưa từng điều trị đều nên tham gia một nghiên cứu lâm sàng. Đây là cách duy nhất để cải thiện phác đồ HAART. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng không phải lúc nào cũng đưa được bệnh nhân vào khuôn khổ các thử nghiệm lâm sàng. Đối với những bệnh nhân này, cần tổng hợp những kiến thức hiện có.

### **Sơ bộ về các phác đồ ban đầu (bậc 1) được khuyến cáo**

Các phối hợp thuốc mà chúng tôi khuyến cáo cho phác đồ bậc 1 (tính tới tháng 1/2007) được liệt kê trong bảng 6.1.

<b>Bảng 6.1: Các phác đồ bậc 1 (không theo thứ tự ưu tiên)</b>		
<b>NRTIs</b>		<b>NNRTI/PI</b>
* TDF + FTC		Lopinavir/ritonavir
* TDF + 3TC	Kết hợp một trong các thuốc	Fosamprenavir/ritonavir
** ABC + 3TC		Efavirenz***
		Nevirapine****
<b>Thay thế</b>		<b>Thay thế</b>
AZT + FTC		
AZT + 3TC		Saquinavir/ritonavir

*Các phối hợp NRTI ở cột bên trái có thể phối hợp thêm với NNRTI/PI (cột bên phải) và ngược lại.*

\* Các dữ liệu đáng thuyết phục khi phối hợp efavirenz.

\*\* Khi phối hợp NNRTI mà không xác định HLA có thể gây dị ứng

\*\*\* Lưu ý ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

\*\*\*\* Lưu ý độc tính gan khi CD4+ cao (nữ > 250, nam > 400/ $\mu$ l).

Ngoài ra, nhiều phối hợp khác cũng có thể được áp dụng và cũng đã được cấp phép. Những phối hợp đó có thể dùng cho những ca cụ thể hoặc trong các nghiên cứu thăm dò, nhưng không thể đưa ra khuyến cáo chung cho chúng. Các phối hợp thuốc “có vấn đề” không nên sử dụng được liệt kê ở cuối chương.

### **Tiếp cận thực tiễn phác đồ bậc 1 – các nguyên tắc quan trọng**

Mọi phác đồ bậc 1 hiện nay đều chứa 2 NRTI, phối hợp với hoặc 1 PI tăng cường (boosted PI), một NNRTI hoặc một NRTI thứ ba (rất hạn chế). Chưa có phối hợp nào vượt trội hơn hẳn so với phối hợp khác, không có tiêu chuẩn vàng nào cả. Khi chọn phác đồ khởi đầu, ngoài yếu tố độ mạnh của thuốc và tính dung nạp, cần chú ý đến nhiều yếu tố khác nữa. Đặc điểm của từng bệnh nhân, ví dụ tính tuân thủ, các bệnh kèm theo, các thuốc đang sử dụng và các yêu cầu của bệnh nhân đều cần được tính tới. Lưu ý rằng phác đồ ban đầu vô cùng quan trọng và phải được chuẩn bị kỹ. Đây chính là thời điểm khả năng ức chế virus là cao nhất.

#### **Hướng dẫn chọn phác đồ bậc 1:**

- Phác đồ đầu tiên phải đem đến cho bệnh nhân cơ hội tốt nhất. Điều này có nghĩa VL phải giảm dưới mức phát hiện trong vòng 3-6 tháng!
- Không vội vàng – bệnh nhân phải chuẩn bị sẵn sàng cho HAART, không bắt đầu một cách nửa vời! Nếu chưa chắc chắn, chờ và tiếp tục theo dõi.
- Nếu được, không kê đơn ngay trong lần khám đầu tiên cho bệnh nhân mới. Bạn đã biết rõ bệnh nhân chưa? Bệnh nhân đã sẵn sàng chưa? Anh ta có quay lại khám không?
- Với mọi bệnh nhân, chỉ kê loại ART anh ta có thể uống được! Không bó buộc vào các phác đồ ưu thế trên lý thuyết.
- Ưu nhược điểm (tác dụng phụ) của các phác đồ khác nhau cần được thảo luận – luôn có đủ thời gian làm việc này.
- Phác đồ ban đầu **không nên** là phác đồ uống thuốc trên 2 lần mỗi ngày. Phác đồ ngày 1 lần nên được tính đến nếu điều đó quan trọng cho bệnh nhân.
- Nếu được, không dùng các thuốc có đặc điểm độc tính trùng nhau – không bao giờ dùng kết hợp các thuốc cùng có đặc tính gây dị ứng
- Hỏi về các loại thuốc khác – có khả năng tương tác không?
- Kiểm tra các bệnh kèm theo – lưu ý viêm gan, bệnh thận?
- Mọi thuốc ARV phải được bắt đầu trong cùng 1 ngày – không được dùng liều “dẫn” đơn hoặc hai thuốc.
- Lưu ý xem bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn cho một nghiên cứu lâm sàng! Mọi bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân chưa từng điều trị, cần được khuyến khích tham gia các thử nghiệm lâm sàng!

### **Cần phải làm rõ những gì trước khi bắt đầu?**

#### *Liều lượng thuốc*

Liệu có thể tin tưởng bệnh nhân uống thuốc đúng liều không? Điều đó có khả thi với tính cách, nghề nghiệp hoặc tình trạng xã hội của bệnh nhân không? Bệnh nhân sinh hoạt, ăn, ngủ ra sao? Nếu nghi ngờ, nên ưu tiên những phác đồ đơn giản hơn. Ví dụ, thường khó có hy vọng một người nghiện chích sẽ uống thuốc vài lần mỗi ngày theo một quy trình nghiêm ngặt. Tuy nhiên, đã có những thành công với các phác đồ ngày 1 lần cho người nghiện (Staszewski 2001) và có thể áp dụng được DOT (Điều trị có kiểm soát trực tiếp) kết hợp với methadone (chất thay thế heroin).

Đối với nhiều bệnh nhân, số lượng viên thuốc hoặc các liên quan đến bữa ăn là rất quan trọng. Các phác đồ bậc 1 được khuyến cáo hiện nay có thể từ 2 viên đến 13 viên mỗi ngày. Một số bệnh nhân không thể uống thuốc vào các thời điểm nhất định trong ngày với các thức ăn có mỡ. Bệnh nhân ngày nay có nhiều đòi hỏi hơn. Tuy vậy hiện đã có các phương án khác nhau đáp ứng cho từng trường hợp. Thậm chí kích cỡ viên thuốc cũng là vấn đề. Những vấn đề đó cần được thảo luận trước khi bắt đầu điều trị.

#### *Các bệnh kèm theo*

Trước khi điều trị, cần xác định các bệnh kèm theo bởi chúng có thể ảnh hưởng tới lựa chọn thuốc (xem Bảng 6.2). Ví dụ, một bệnh nhân đang ỉa chảy có thể không dung nạp được nelfinavir, fosamprenavir hoặc lopinavir. ddI bị chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy. Lưu ý TDF và IDV trong bệnh thận! Bệnh lý đa dây thần kinh cần tránh các thuốc “d” (ddI, d4T); các thuốc này chỉ được dùng cho phác đồ bậc 1 trong các tình huống ngoại lệ. Tiểu đường không phụ thuộc insulin có thể trở thành phụ thuộc insulin khi điều trị PI.

Nguy cơ nhiễm độc gan nặng khi dùng NVP hoặc ritonavir sẽ là cao nhất ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và viêm gan mạn tính (Den Brinker 2000, Sulkowski 2000). Cũng cần lưu ý với PI tăng cường (boosted PI). Tuy nhiên, một nghiên cứu tiến hành trên 1000 bệnh nhân đã không thấy sự khác biệt giữa LPV/r và PI không tăng cường (unboosted PI) như nelfinavir ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV (Sulkowski 2004). Trong trường hợp đồng nhiễm HBV, 3TC hoặc FTC phối hợp với TDF là lý tưởng nhất.

**Bảng 6.2: Các bệnh kèm theo cần lưu ý với các thuốc đặc biệt. Không có chống chỉ định tuyệt đối.**

Bệnh	Lưu ý với
Viêm gan B hoạt động	Nevirapine, boosted PIs (ngược lại 3TC, FTC, tenofovir đều có lợi)
Viêm gan C hoạt động	Nevirapine, boosted PIs
Đang nghiện thuốc hoặc đang điều trị thay thế	NNRTIs, ritonavir
Thiếu máu	AZT, có thể cả 3TC
Tăng huyết áp	Indinavir
Ỉa chảy mạn, bệnh đường ruột	Nelfinavir, lopinavir, fospamprenavir
Tiểu đường	PIs (đặc biệt NIDDM có nguy cơ trở thành IDDM!)
Bệnh thận	Indinavir, tenofovir
Nhồi máu cơ tim	PIs (có thể có lợi: nevirapine)
Viêm tụy	ddI
Bệnh đa dây thần kinh	d4T, ddI
Loạn thần, các bệnh thần kinh khác	Efavirenz

*Tương tác thuốc*

Tương tác thuốc rất quan trọng trong việc chọn phác đồ phối hợp. Trong khi tương tác giữa các ARV đã được biết rõ, tương tác với các thuốc khác hiện chưa được hiểu hết (xem chương “Tương tác thuốc”). Nhu cầu cấp thiết cho các nghiên cứu sâu hơn đã được thể hiện rõ trong một nghiên cứu đánh giá tương tác giữa HAART và statin. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, đo nồng độ thuốc huyết tương cho thấy nồng độ simvastatin đã tăng lên 3059% sau khi uống cùng ritonavir hoặc saquinavir (Fichtenbaum 2002). Một ca tiêu cơ vân gây tử vong do phối hợp simvastatin và nelfinavir đã được công bố (Hare 2002).

Nhiều thuốc nên tránh phối hợp với một số ARV cụ thể do những tương tác không tính trước được có thể xảy ra, ví dụ một số thuốc tránh thai. Thậm chí những thuốc có vẻ không vấn đề gì vẫn có thể có các tương tác không có lợi: ví dụ nồng độ huyết tương của saquinavir có thể bị giảm một nửa khi dùng đồng thời với viên tòi (Piscitelli 2002). Kể cả các thuốc vô hại như vitamin C cũng có thể làm giảm rõ nồng độ indinavir (Slain 2005).

Các thuốc chống đông dẫn chất coumarin như warfarin cũng có thể là vấn đề; ritonavir có thể làm giảm rõ nồng độ huyết tương (Llibre 2002). Các thuốc “có vấn đề” khác là thuốc chữa đau nửa đầu, thuốc tăng nhu động và các thuốc an thần/gây ngủ. Một ca tử vong đã được mô tả sau khi phối hợp ergotamine và ritonavir (Pardo 2003). Dùng đồng thời HAART và thuốc ức chế PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) cũng là vấn đề, xem chương về “Rối loạn chức năng tình dục”.

Các thuốc gây nghiện hoặc rượu cũng có thể tương tác với HAART. Với những bệnh nhân trong các chương trình điều trị thay thế, liều methadone có thể phải tăng lên nếu điều trị cùng với các ARV như NVP và EFV (Clarke 2001). Điều này cũng đúng với ritonavir và nelfinavir nhưng ở mức độ thấp hơn. Dữ liệu về lopinavir không nhất quán, nhưng cũng có thể phải chỉnh liều (McCance-Katz 2003, Stevens 2003). TDF có lẽ không có tương tác đáng kể với methadone (Smith 2004).

Các tương tác khác thậm chí còn nguy hiểm hơn. Một số ca tử vong đã được báo cáo sau khi điều trị cùng lúc ritonavir và amphetamines hoặc MDMA/ecstasy, hoặc loại ma túy rất thông dụng là gamma hydroxybutyric acid (GHB, Samsonit™ hoặc “ecstasy lỏng”; Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). Ritonavir ức chế chuyển hóa của amphetamine (MDMA/ecstasy), ketamine hoặc LSD (tổng quan trong: Antoniou 2002). Bác sỹ và bệnh nhân cần thảo luận cởi mở về thuốc gây nghiện trước khi bắt đầu điều trị. Marijuana và THC ít có khả năng tương tác (Kosel 2002). Amphetamine tỏ ra rất nguy hiểm và gây độc thần kinh cho bệnh nhân HIV (Langford 2003).

Không thể thảo luận mọi thuốc ở đây. Nhiều thuốc sẽ được thảo luận ở những phần riêng biệt cho từng thuốc. Luôn phải kiểm tra thông tin kê toa. Việc bắt đầu HAART là một cơ hội tốt để đánh giá lại các thuốc đang uống.

### *Độc tính phụ trội*

Một số độc tính phụ trội cần được xem xét khi lựa chọn điều trị. Nếu cần điều trị các thuốc gây độc tủy xương (valganciclovir!), thì phải lưu ý AZT. Tương tự với cotrimoxazole và dapsone. Khi điều trị viêm gan C bằng interferon và ribavirin, cần tránh ddI, và nếu được thì tránh cả AZT và d4T.

Cũng không nên bắt đầu phác đồ bằng các thuốc dễ gây dị ứng nếu cần phải điều trị dự phòng bằng co-trimoxazole hay các sulfonamide khác. Các thuốc này bao gồm NVP, EFV và ABC (có thể cả fosamprenavir). Để tránh ảnh hưởng tới dự phòng, nên tránh các thuốc đó, nếu không có thể sẽ rất khó xác định thuốc nào gây phát ban dị ứng.

### **Nhóm thuốc nào sẽ được dùng?**

Các phối hợp thuốc đang dùng hiện nay đều bao gồm 2 dẫn chất nucleoside và một PI hoặc một NNRTI. Một nucleoside thứ ba chỉ được dùng trong những trường hợp rất hiếm. Ba chiến lược đó gần như tương đương về khả năng làm giảm nguy cơ mắc AIDS (Olsen 2005).

Các phối hợp thuốc khác đều đang trong giai đoạn thử nghiệm hoặc chưa được áp dụng ngoài phạm vi các nghiên cứu lâm sàng. Ưu nhược điểm của 3 chiến lược được liệt kê trong Bảng 6.3.

<b>Bảng 6.3: Phối hợp các nhóm thuốc: Ưu (↑) và nhược điểm (↓)</b>		
<b>2 NRTI + PI</b>	<b>2 NRTI + NNRTI</b>	<b>3 NRTI</b>
↑ nhiều dữ liệu, về các kết cục lâm sàng và ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng	↑ tương đương, thậm chí ức chế virus còn tốt hơn so với PI	↑ số viên ít, liều dùng dễ dàng
↑ có nhiều dữ liệu với thời gian theo dõi dài	↑ số viên ít, có thể ngày 1 viên	↑ còn nhiều lựa chọn để dùng sau này
↑ hàng rào kháng thuốc cao	↑ dễ dàng được PI	↑ ít tương tác
↓ số viên nhiều (với các PI cũ), cách uống tương đối chặt chẽ, các phác đồ ngày 1 lần chưa được cấp phép	↓ hiệu quả lâm sàng chưa được chứng minh (chỉ có các nghiên cứu dùng các chỉ số phụ)	↓ hiệu lực thấp, đặc biệt khi VL cao và phác đồ 3 nuke chứa TDF
↓ nhiều tương tác thuốc	↓ ít dữ kiện ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng	↓ không thể uống ngày 1 lần khi có AZT
↓ một số PI có kháng chéo khiến các lựa chọn còn lại bị thu hẹp	↓ kháng chéo xảy ra nhanh và hoàn toàn	↓ không có kết cục lâm sàng, dữ kiện trong thời gian dài
↓ độc tính lâu dài, rối loạn phân bố mỡ, rối loạn mỡ máu	↓ cần theo dõi chặt trong thời gian đầu (đặc biệt NVP), hay dị ứng	↓ độc tính ty thể tăng lên khi dùng 3 NRTI

Có rất ít các nghiên cứu so sánh 3 chiến lược. Ngoài ra, phối hợp được nghiên cứu nhiều nhất thì nay ít dùng nên giá trị của các nghiên cứu đó cũng bị hạn chế. Điều này áp dụng cho nghiên cứu ATLANTIC (Van Leeuwen 2003), CLASS trial (Bartlett 2004) và một số nghiên cứu khác (Gerstoft 2003).

Trong năm 2006, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ACTG 5142 đã được công bố. Nghiên cứu này so sánh lopinavir/r với efavirenz (Riddler 2006) – đây là hai loại thuốc hay dùng nhất hiện nay. 753 bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu này ở Mỹ theo 3 nhóm. Hai nhóm được uống 2 NRTI (lựa chọn tự do, nhưng thường là 3TC phối hợp AZT, TDF hoặc d4T-XR) với hoặc efavirenz hoặc lopinavir/r, nhóm còn lại uống efavirenz+lopinavir/r (không có NRTI).

<b>Bảng 6.4: ACTG 5142 – kết quả sau 96 tuần (Riddler 2006)</b>				
Nhóm	Không thất bại điều trị *	Tiếp tục điều trị	< 50 (< 200) bản sao/ml	CD4 tăng



EFV + 2 NRTIs	76 %	60 %	89 % (93 %)	241
LPV/r + 2 NRTIs	67 %	54 %	77 % (86 %)	285
EFV + LPV/r	73 %	61 %	83 % (92 %)	268

\* định nghĩa là VL > 200 bản sao/ml hoặc VL giảm ít hơn 1 log sau 32 tuần hoặc thay đổi phác đồ do tác dụng phụ

Sự khác biệt về hiệu lực kháng virus giữa EFV+NRTI và LPV/r+NRTI là rõ rệt với tỷ lệ dưới 50 bản sao/ml sau 96 tuần chênh nhau giữa 2 nhóm là 12%. Nhóm không NRTI nằm ở giữa hai nhóm kia. Tuy nhiên nhóm EFV+NRTI, tỷ lệ thất bại về virus học thấp hơn – nếu thất bại thì nhóm LPV/r gặp nhiều đợt biến hơn. Lượng CD4 tăng lên cao hơn ở nhóm LPV/r so với nhóm EFV. Điều ngạc nhiên ở đây là kết quả khá tốt của nhóm không NRTI. Như vậy ACTG 5142 chưa thể trả lời được chính xác cho câu hỏi phác đồ khởi đầu nào là tốt nhất và mỗi chiến lược đều có ưu nhược điểm

Các chiến lược khác nhau cho phác đồ bậc 1 sẽ được thảo luận chi tiết ở đây, bao gồm:

1. 2 NRTI + NNRTI
2. 2 NRTI + PI
3. 3 NRTI
4. Phối hợp ngày 1 lần
5. Các phối hợp thử nghiệm (không NRTI, tiếp cận tăng cường)
6. Các phác đồ “có vấn đề” cần tránh

#### *2 nuke + NNRTI*

NNRTI tương đương, thậm chí có phần tốt hơn, so với PI khi xét trên hiệu lực kháng virus. NNRTI khá tốt trong nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên: các phác đồ chứa EFV trong các nghiên cứu như 006, ACTG 384, ACTG 5095 hay CLASS đều trội hơn so với indinavir, nelfinavir, amprenavir/r hay 3 NRTI (Staszewski 1999, Robbins 2003, Gulick 2004, Bartlett 2004).

Các nghiên cứu mới hơn như ACTG 5142 (xem trên) hoặc FIRST đều ủng hộ tính vượt trội của NNRTI (MacArthur 2006, Riddler 2006). Phác đồ chứa NVP trong COMBINE hay ATLANTIC có hiệu lực tương đương với NFV và IDV, và tốt hơn phác đồ 3 nuke (Podzamczar 2002, van Leeuwen 2003). So sánh trực tiếp EFV và NVP trong nghiên cứu 2NN đã không thấy có khác biệt lớn (van Leth 2004).

Ưu điểm của phác đồ NNRTI là số viên thuốc ít và dung nạp tốt. Ngược lại với PI, chưa có các dữ kiện với kết cục lâm sàng. Chưa hề có các nghiên cứu dài hơi cũng như các nghiên cứu trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng. Nhược điểm của NNRTI là kháng thuốc chéo xuất hiện rất nhanh. Dự ứng với NNRTI cũng đã được mô tả kỹ. Nevirapine cần được dùng theo liệu trình 2 pha tăng liều do nó tự kích ứng chuyển hóa bản thân; đối với efavirenz thì các rối loạn về thần kinh trung ương là khá phổ biến.

#### **TDF+3TC/FTC + efavirenz (hoặc nevirapine)**

Theo chúng tôi, phác đồ này là một trong những phối hợp nên được ưu tiên. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi Gilead 903, hiệu lực về virus tương đương với d4T+3TC (kết hợp EFV), mặc dù tính dung nạp tốt hơn nhiều (Gallant 2004). Độc tính giảm đi, bệnh lý đa dây thần kinh, rối loạn phân bố mỡ và rối loạn mỡ máu ít hơn hẳn ở nhánh TDF. Trong nghiên cứu Gilead 934, TDF+3TC+EFV có hiệu quả hơn AZT+3TC+EFV sau 48 tuần bởi có tính dung nạp tốt hơn (Gallant 2006). Hiện chưa có các dữ kiện đáng tin cậy về phối hợp NVP với TDF+3TC/FTC. Tuy nhiên, người ta mong đợi cũng không có khác biệt gì lớn. Với mọi phác đồ chứa TDF, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận hàng tháng.

#### **AZT+3TC + efavirenz hoặc nevirapine**

Các phác đồ này là những phác đồ phổ biến nhất và đã được nghiên cứu ở nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn mang tính then chốt (006, COMBINE, ACTG 384, 5095, 934). Các tác dụng phụ có thể xảy ra trong những tuần đầu và thường do AZT. Trong nghiên cứu 934, thiếu máu và rối loạn tiêu hóa thường xảy ra, khiến hiệu quả của AZT+3TC giảm đi so với TDF+3TC (Gallant 2006, Pozniak 2006). Cần nhớ là AZT phải được uống ngày 2 lần do đó không thể có phác đồ ngày 1 lần chứa AZT.

#### **d4T+3TC + efavirenz hoặc nevirapine**

Từ khi có nghiên cứu 903 (xem trên) và nghiên cứu ABCDE (Podzamczar 2006), việc sử dụng d4T+3TC trở nên hạn chế. Phác đồ này chỉ có ích trong những trường hợp bệnh nhân có vấn đề về thận hoặc hệ tạo máu (thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu) từ khi bắt đầu điều trị, ví dụ các bệnh nhân dùng hóa trị liệu hoặc ganciclovir. Trong nghiên cứu 2NN, d4T+3TC+efavirenz và d4T+3TC+nevirapine là tương đương (Van Leth 2004).

### *Phác đồ 2 nuke + PI*

Phối hợp 2 NRTI + 1 PI là phối hợp duy nhất có đủ dữ kiện từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có kết cục lâm sàng (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Các dữ kiện có thời gian theo dõi dài hơn so với các phối hợp khác khi một số nghiên cứu đã kéo dài tới trên 5-6 năm (Gulick 2003, Hicks 2003). Những chuyên gia vẫn ưa dùng các phối hợp đó, đặc biệt ở bệnh nhân AIDS hoặc bệnh nhân có VL cao do một ưu thế của boosted PI là hàng rào kháng thuốc cao. Nhược điểm của phác đồ bậc 1 chứa PI là số viên thuốc và tác dụng phụ, khiến việc tuân thủ trở nên khó khăn. Xin mô tả một số phối hợp hay dùng:

#### **2 NRTI + lopinavir/r**

Phác đồ này có trong nhiều hướng dẫn với tư cách là một phối hợp được ưu tiên so với các phác đồ khác. Hiệu quả lâu dài cũng tốt (Hicks 2003). Tới nay chưa có báo cáo nào về kháng thuốc với phác đồ bậc 1 đó. Phối hợp d4T+3TC+lopinavir/r có hiệu quả cao hơn so với d4T+3TC+nelfinavir trong nghiên cứu so sánh duy nhất có được tới nay. Sau 48 tuần, 67% so với 52% bệnh nhân có VL dưới 50 bản sao/ml (Walmsley 2002). Sau các nghiên cứu KLEAN và Gemini, lopinavir/r cũng không phải là hiệu quả hơn so với các PI tăng cường khác khi dùng cho phác đồ bậc 1 (Eron 2006, Slim 2006). Theo nghiên cứu ACTG 5142 thì thậm chí efavirenz còn ưu việt hơn (Riddler 2006, xem trên). Xương sống nuke được dùng trong phần lớn các nghiên cứu là TDF+3TC (Johnson 2006).

#### **ABC+3TC+fosamprenavir**

Viên kết hợp liều cố định Kivexa™ (US: Epzicom™) trong các nghiên cứu NEAT và SOLO, tỏ ra có hiệu lực tốt khi phối hợp với fosamprenavir (Gathe 2004, Rodriguez-French 2004). Trong nghiên cứu KLEAN, không thấy có sự khác biệt giữa lopinavir/r và fosamprenavir/r, kể cả về hiệu lực lẫn khả năng dung nạp. Ía chảy và tăng cholesterol không hề ít gặp hơn (Eron 2006). Trong nghiên cứu ALERT, fosamprenavir/r cũng hiệu quả tương đương atazanavir/r khi phối hợp với TDF+FTC (Smith 2006).

#### **2 NRTI + saquinavir/r**

Phối hợp AZT+ddC+saquinavir-HGC là phối hợp chứa PI đầu tiên được chứng tỏ là có tác dụng tốt tới tỷ lệ sống sót (Stellbrink 2000). Tuy nhiên, SQV vẫn đang được dùng với các NRTI khác chứ không phải là AZT+ddC nữa, và chỉ dưới dạng tăng cường (SQV/r 1000/100 bid). Tính dung nạp có lẽ tốt hơn so với IDV/r (Dragstedt 2003). Khi phối hợp saquinavir thì

dữ kiện về xương sống NRTI chứa AZT hiện nhiều hơn so với dữ kiện về NRTI chứa TDF. Tuy nhiên, trong nghiên cứu nhỏ GEMINI, saquinavir/r khi phối hợp TDF/FTC không hề kém hơn so với lopinavir (Slim 2006).

## **2 nuke + nelfinavir**

Phối hợp có NFV trước đây là một trong các phác đồ thường dùng nhất. Các nghiên cứu dẫn tới cấp phép cho thuốc chủ yếu thử nghiệm NFV kết hợp AZT+3TC (Saag 2001, Gartland 2001). Trong nghiên cứu COMBINE, NFV có xu hướng yếu hơn so với NVP (Podczamzer 2002); trong nghiên cứu INITIO, nó yếu hơn rõ rệt so với EFV (Yeni 2006). Khi so sánh trực tiếp với các boosted PI khác như lopinavir/r hay fosamprenavir/r, nelfinavir cũng yếu hơn (Walmsley 2002, Gathe 2004, Rodriguez-French 2004). Do số viên thuốc mỗi ngày nhiều và gây ỉa chảy rất khó chịu, NFV không còn được khuyến cáo cho phác đồ bậc 1 nữa.

### *Phác đồ 3 NRTI*

Phác đồ phối hợp 2 NRTI có một số ưu điểm: số viên thuốc ít, tương tác thuốc ít, không có tác dụng phụ của NNRTI và PI, và có thể để dành các nhóm thuốc còn lại cho tương lai. Nhược điểm lớn của phác đồ 3 nuke là ức chế virus yếu hơn so với các phối hợp khác. Với những hiểu biết hiện nay về độc tính ty thể của các NRTI, một số đặc tính hấp dẫn của phác đồ 3 NRTI đã mất đi.

## **AZT+3TC+ABC**

Phối hợp AZT+3TC+ABC trong 1 viên duy nhất Trizivir™ (ngày 2 lần) là phác đồ 3 nuke cổ điển và đơn giản. Trizivir™ không mạnh bằng các phối hợp thuốc từ nhiều nhóm. Ban đầu thì phối hợp 2 NRTI với các PI không tăng cường như atazanavir hoặc nelfinavir (Matheron 2003, Kumar 2006) hoặc indinavir (Staszewski 2001, Vibhagool 2004) cũng được chấp nhận, nhưng từ khi có ACTG 5095, Trizivir™ không còn là phác đồ bậc 1 nữa (Gulick 2004). Trong nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi này, 1147 bệnh nhân chưa từng điều trị đã được uống hoặc AZT+3TC+ABC, hoặc AZT+3TC + efavirenz, hoặc AZT+3TC+ABC + efavirenz. Điểm kết là thất bại về virus, định nghĩa bằng VL trên 200 bản sao/ml sau 16 tuần hoặc muộn hơn. Sau 32 tuần nghiên cứu, 21% số bệnh nhân điều trị Trizivir™ có VL trên 200 bản sao/ml - ở các nhánh phối hợp EFV, tỷ lệ chỉ là 11%. Sự khác biệt là có ý nghĩa, và nhánh 3 NRTI đã bị dừng. Trizivir™ thường dung nạp tốt, mặc dù vậy vẫn cần tư vấn đầy đủ về phản

ứng quá mẫn với ABC. Về liều AZT, cũng tương tự như Combivir™: liều AZT trong Trizivir™ có thể quá cao đối với một số bệnh nhân.

### **TDF+3TC+ABC/ddI**

Nên tránh phối hợp này (Jemsek 2004, Gallant 2005, Khanlou 2005). Nguy cơ thất bại gặp ở 49% bệnh nhân, có lẽ do hàng rào kháng thuốc thấp (Landman 2005). Kết quả này cũng áp dụng cho những bệnh nhân đã từng điều trị nay muốn đơn giản hóa HAART (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005).

### **TDF+AZT+3TC(+ABC)**

Chúng tôi đã có những kết quả tốt với AZT+3TC+tenofovir trong một nghiên cứu hồi cứu (Mauss 2005). Dẫn chất thymidine có lẽ có tác dụng bảo vệ tránh các đột biến do TDF do chúng có các con đường đột biến khác nhau (Rey 2006, xem thêm chương “Kháng thuốc”).

Một số nghiên cứu thử nghiệm đã thông báo tỷ lệ thất bại về virus là thấp khi dùng phác đồ 4 nuke AZT+3TC+abacavir+tenofovir (Elion 2006, Moyle 2006), tuy nhiên độc tính lâu dài và hiệu quả lâu dài của phác đồ này hiện còn chưa rõ.

Ngoài Trizivir™ và phác đồ chứa tenofovir, một số phác đồ 3 nuke khác cũng đã được đánh giá, chủ yếu là với d4T và ddI (Gerstoft 2003, Van Leeuwen 2003, Bartlett 2004). Tuy nhiên, ngày nay chúng còn rất ít giá trị ứng dụng thực tiễn.

Tổng kết về phác đồ 3 NRTI: rất khó để chiến lược này sẽ tiếp tục cầm lá cờ tiên phong trong phác đồ bậc 1. Chiến lược này chỉ có ích cho những bệnh nhân có vấn đề về tuân thủ hoặc bệnh nhân phải uống các thuốc kèm theo với nguy cơ tương tác cao (lao, MAC). Phác đồ 3 nuke vẫn có thể được tính đến cho điều trị duy trì (xem các chương sau).

### *Phác đồ ngày 1 lần*

Trong những năm gần đây, rất nhiều thuốc đã được cấp phép dùng ngày 1 lần (xem bảng 6.5). Kết quả là rất nhiều lựa chọn ngày 1 lần cho phác đồ bậc 1 đã được tạo ra, ví dụ TDF+FTC(3TC)+EFV (Saag 2004, Gallant 2006), ABC+3TC+EFV (Moyle 2005), và TDF+FTC+LPV/r (Johnson 2006).

### **Bảng 6.5: Thuốc ARV và cách dùng ngày 1 lần (OD)**

Tên thương mại	Viết tắt	OD?	Bàn luận
<b>Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>			
Combivir™	AZT+3TC	Không	Không thể uống ngày 1 lần do AZT
Emtriva™	FTC	Có	
Epivir™	3TC	Có	
Kivexa/Epzicom™	3TC+ABC	Có	
Retrovir™	AZT	Không	Không thể uống ngày 1 lần
Trizivir™	AZT+3TC+ABC	Không	Không thể uống ngày 1 lần do AZT
Truvada™	FTC+TDF	Có	
Videx™	ddI	Có	Phải uống lúc đói
Viread™	TDF	Có	
Zerit™	d4T	Không	d4T-XR sẽ không được sản xuất nữa
Ziagen™	ABC	Có	
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</b>			
Rescriptor™	DLV	Không	Không thể ngày 1 lần
Sustiva/Stocrin™	EFV	Có	
Viramune™	NVP	Có thể	Nhiều dữ kiện, đang thử nghiệm ngày 1 lần (NVP XR)
<b>Protease inhibitors</b>			
Aptivus™	TPV/r	Không	Không thể uống ngày 1 lần
Crixivan™	IDV/r	Không	Ít dữ kiện
Darunavir™	DRV/r	Có thể	Đang nghiên cứu
Invirase 500™	SQV/r	Có thể	Đang nghiên cứu
Kaletra™	LPV/r	Có thể	Đã cấp phép ở Mỹ, chưa ở châu Âu
Reyataz™	ATV/r	Có	Ngày 1 lần dạng unboosted ở Mỹ
Telzir/Lexiva™	FPV/r	Có thể	Đã cấp phép ở Mỹ, chưa ở châu Âu
Viracept™	NFV	Không	Không có dữ kiện
<b>Fusion inhibitors</b>			
Fuzeon™	T-20	Không	Không thể ngày 1 lần

*Unboosted ritonavir, amprenavir và ddC không còn được nhắc đến.*

Về lý thuyết, nhiều chuyên gia vẫn e ngại rằng uống thuốc ngày 1 lần là không có lợi xét về mặt kháng thuốc. Nếu quên 1 liều là mất cả 1 ngày thuốc. Như thế các phác đồ ngày 1 lần sẽ có vấn đề với những bệnh nhân kém tuân thủ. Tuy nhiên, với chương trình điều trị có kiểm soát trực tiếp (DOT), phác đồ ngày 1 lần có thể sẽ giúp ích cho những bệnh nhân này (Staszewski 2000, Mitty 2005 + 2006). Nhưng trong nghiên cứu ACTG 5073, DOT với lopinavir/r+FTC+d4T-XR không hề ưu việt mà trên thực tế còn kém hiệu quả hơn (Mildvan 2007).

Cũng chưa khẳng định được liệu các phác đồ ngày 1 lần có thực sự cải thiện tuân thủ. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, giảm từ 3 xuống 2 liều là một bước tiến dài hơn so với từ 2 xuống

1. Một phân tích meta (Claxton 2001) cho thấy phác đồ ngày 1 lần khiến tuân thủ tốt hơn so với ngày 3 hay 4 lần, nhưng cũng không khác nhiều so với ngày 2 lần. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy phác đồ ngày 1 lần và ngày 2 lần cũng không khác nhau nếu phác đồ ngày 2 lần đơn giản và dung nạp tốt (Stone 2004). Bệnh nhân thường yêu cầu phác đồ ngày 1 lần nếu không có ảnh hưởng tới bữa ăn và số viên thuốc ít (Moyle 2003). Một số phối hợp PI ngày 1 lần có số viên thuốc nhiều ví dụ saquinavir/r và lopinavir/r cũng làm hạn chế sự phổ biến của chúng cho dù đã có nhiều dữ kiện tốt (Mildvan 2007).

Nồng độ đỉnh cao hơn cũng có thể làm giảm tính dung nạp và điều này đã được một số nghiên cứu đưa ra. Trong nghiên cứu 418, lopinavir ngày 1 lần gây ỉa chảy nhiều hơn so với ngày 2 lần (Johnson 2006). Nhưng phác đồ ngày 1 lần không chỉ ảnh hưởng nồng độ đỉnh – khoảng cách dài giữa các liều cũng khiến nồng độ thấp nhất hạ xuống, đặc biệt đối với các PI tăng cường (Gibbons 2005). Điều này có thể là vấn đề với bệnh nhân đã từng điều trị nhiều (Elston 2004, la Porte 2005), nhưng không ảnh hưởng tới phác đồ bậc 1.

Tóm lại: Không phải mọi bệnh nhân đều cần phác đồ ngày 1 lần. Cần tôn trọng mong muốn của bệnh nhân. Đặc biệt, uống thuốc ngày 2 lần vào những giờ nhất định có thể là khó khăn cho những bệnh nhân phải làm ca hoặc có cách sống lạ thường. Tuy nhiên, những bệnh nhân đó cần được tư vấn kỹ rằng uống thuốc ngày 1 lần cũng phải uống đúng giờ, và điều này rất quan trọng.

#### *Các phối hợp đang được thử nghiệm*

HAART cần phải đơn giản hơn và dung nạp tốt hơn. Tuy nhiên, không phải luôn có thời gian để chờ chế tạo thuốc mới. Do đó, có 2 biện pháp hiện được đánh giá: phối hợp không có NRTI, và liệu pháp “kích ứng” chứa các phối hợp của trên 3 thuốc hoặc thuốc từ 3 nhóm khác nhau.

#### **Phác đồ không nuke**

Các phác đồ HAART cho tới nay đều chứa một “xương sống” gồm 2 NRTI. Điều này có các lý do về lịch sử: NRTI là các thuốc lưu hành sớm nhất, và khi NNRTI và PI đang được chế tạo, phác đồ 2 NRTI được coi là tiêu chuẩn. Khi các kiến thức về độc tính ty thể của NRTI ngày càng nhiều, phác đồ không nuke, kể cả cho phác đồ ban đầu, đang được thảo luận ngày càng nhiều (xem Bảng 6.6). Một số ít nghiên cứu trên bệnh nhân đã từng điều trị đã thử nghiệm thành công phác đồ không nuke (xem “Khi nào thay đổi HAART”), và phác đồ cứu cánh với 2 PI cũng đã được đánh giá.

Thế có áp dụng được cho phác đồ bậc 1 không? Từ khi một phối hợp không nuke gồm indinavir+efavirenz tỏ ra khá tồi trong nghiên cứu 006 (Staszewski 1999), phác đồ không nuke có vẻ đã trở thành dĩ vãng. Tuy nhiên áp lực lên các NRTI ngày càng tăng. Nghiên cứu lớn nhất về phác đồ không NRTI là ACTG 5142 (Riddler 2006, xem trên). Nghiên cứu này cho thấy phối hợp lopinavir/r và efavirenz không hề kém hơn so với phác đồ 2 NRTI + efavirenz hoặc lopinavir/r. ACTG 5142 hiển nhiên sẽ kéo theo các nghiên cứu thêm để khẳng định vai trò của phác đồ không NRTI trong điều trị ban đầu.

Ngoài ACTG 5142 và 006, chỉ có một số ít nghiên cứu ngẫu nhiên được tiến hành cho tới hiện tại. Nghiên cứu EASIER điều trị bệnh nhân bằng indinavir/r và efavirenz có hoặc không kèm theo d4T. Phân tích sau 48 tuần cho thấy hiệu quả là tương đương nếu xét tới chỉ số phụ - và d4T không có bất cứ hiệu quả hỗ trợ nào. Tuy nhiên, nghiên cứu này có nhược điểm là tỷ lệ bỏ trị cao (Stek 2003). Hai nghiên cứu ngẫu nhiên nhỏ khác cũng không thấy khác biệt giữa phác đồ không nuke và phác đồ tiêu chuẩn (Harris 2005, Cameron 2005).

Còn chưa rõ liệu các tác dụng phụ có thực sự được cải thiện khi không có nuke. Nghiên cứu HIVNAT009 cho thấy teo mỡ được giải quyết (Boyd 2003b); trong nghiên cứu CTN 177, phác đồ không nuke có hiệu quả tốt lên lactate (Harris 2005). Trong ACTG 5142, tỷ lệ teo mỡ giảm, nhưng khả năng dung nạp cũng không hề tốt hơn so với phác đồ truyền thống. Thậm chí rối loạn mỡ máu còn gặp nhiều hơn (Riddler 2006, Haubrich 2007).

Cho dù có các kết quả này, vẫn còn quá sớm để khuyến cáo phác đồ không nuke trở thành một phác đồ thay thế đúng nghĩa.



<b>Bảng 6.6: Các nghiên cứu tiền cứu về điều trị không nuke ở bệnh nhân chưa từng điều trị và bệnh nhân có rất ít tiền sử điều trị (phân tích “dự định điều trị”)</b>			
	<b>N (chưa từng điều trị)</b>	<b>Phối hợp (tên nghiên cứu)</b>	<b>Tỷ lệ có VL &lt; 50 bản sao/ml</b>
Staszewski 1999	148 (126)*	EFV+IDV (006 Study)	47 % sau 48 tuần
Gisolf 2000	104 (104)	SQV+RTV (Prometheus)	63 % sau 48 tuần (< 400)
Lopez-Cortez 2003	42 (0)**	EFV+SQV/r	71 % sau 52 tuần
Stek 2003	47 (na)*	EFV+IDV/r (EASIER)	53 % sau 48 tuần
Boyd 2003	61 (0)*	EFV+IDV/r (HIVNAT 009)	69 % sau 96 tuần
Hellinger 2005	20 (4)*	SQV+LPV/r (PIN)	70 % sau 48 tuần
Cameron 2005	16 (16)	SQV+LPV/r (ACTG 384)	63 % sau 48 tuần
Allavena 2005	86 (65)*	EFV+LPV/r (BIKS)	73 % sau 48 tuần (< 400)
Harris 2005	14 (14)	NVP+LPV/r (CTN 177)	78 % sau 48 tuần
<b>Ward 2006</b>	<b>63 (63)</b>	<b>EFV+ATV/r (BMS 121)</b>	<b>63 % sau 48 tuần</b>
Riddler 2006	253 (253)	EFV+LPV/r (ACTG 5142)	83 % sau 96 tuần

\*Bệnh nhân chưa từng điều trị PI. \*\*22/42 có VL dưới 50 bản sao/ml tại thời điểm chuyển phác đồ. Số bệnh nhân chưa từng điều trị bất cứ thuốc nào đặt trong ngoặc. na = không có số liệu.

### Các phác đồ đơn trị, điều trị thay đổi

Liệu chúng có đơn giản hơn? Một khái niệm rất mới được đưa ra vào mùa hè 2003: đơn trị liệu bằng PI tăng cường (boosted PI). Chính hàng rào kháng thuốc rất cao của PI khiến kết quả rất đáng khích lệ (xem chương “Thay đổi HAART ra sao?”). Do ngày càng có nhiều loại thuốc dung nạp tốt nên không có lý do để dùng đơn trị cho phác đồ bậc 1.

Một biện pháp khác là điều trị thay đổi. Trong nghiên cứu SWATCH, 161 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành nhóm điều trị d4T+ddI+efavirenz hoặc AZT+3TC+nelfinavir (Martinez-Picado 2003). Nhóm thứ ba điều trị đổi 2 phác đồ đó mỗi 3 tháng ngay khi VL dưới ngưỡng phát hiện. Sau 48 tuần, thất bại điều trị ở nhóm thay đổi giảm đi rõ rệt. Không có sự khác biệt về các chỉ số khác (CD4, tác dụng phụ, tuân thủ, chất lượng cuộc sống). Tuy nhiên, do có nhiều thuốc mới dễ dung nạp nên những cách thay đổi như vậy sẽ khó còn chỗ đứng bởi chúng quá phức tạp đối với bệnh nhân.

### **Điều trị tăng cường (kích ứng) bằng 4 hoặc 5 thuốc**

Luôn có một câu hỏi đặt ra là liệu một cách tiếp cận mạnh hơn (phối hợp trên 3 loại thuốc) có cần thiết ở một vài bệnh nhân có tải lượng virus cao. Do nguy cơ kháng thuốc xuất hiện nhanh hơn, một số bác sĩ đã bắt đầu điều trị “kích ứng” bằng 4 hoặc thậm chí 5 thuốc, sau đó đơn giản hóa còn 3 thuốc sau vài tháng khi VL đã giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện. Cách tiếp cận này chưa được xác nhận, và chủ yếu chỉ dựa trên các giả thuyết về lý thuyết hoặc các nghiên cứu nhỏ, vốn chỉ chứng minh được VL giảm nhanh hơn khi điều trị tăng cường so với điều trị tiêu chuẩn 3 thuốc (Ramratnam 2004).

Biện pháp dùng nhiều thuốc đơn lẻ cần được phân biệt với biện pháp trong đó cả 3 nhóm thuốc đều được dùng.

### **Cách dùng nhiều thuốc đơn lẻ**

Các dữ kiện hiện nay cho thấy không có lợi ích nào khi dùng chiến lược này. Dùng 2 PI hoặc 2 NNRTI đôi khi còn gây kết quả không tốt (Moyle 2000, Katzenstein 2000, van Leth 2004). Cũng có ít bằng chứng ủng hộ việc uống 3 NRTI thay vì 2 (Staszewski 2003, Orkin 2004). Trong ACTG 5095, không có sự khác biệt giữa Combivir™+efavirenz và Trizivir™+efavirenz, kể cả ở bệnh nhân có VL cao (Gulick 2005).

### **Dùng nhiều nhóm thuốc hơn**

Dữ kiện về việc nên dùng 3 hay 2 nhóm thuốc hiện còn chưa rõ.

**ACTG 388:** 517 bệnh nhân ở giai đoạn khá muộn của HIV đã được điều trị bằng indinavir, indinavir+efavirenz hoặc indinavir+nelfinavir (Fischl 2003). Sau 2 năm, thất bại điều trị ở nhóm indinavir+efavirenz ít hơn rõ rệt so với 2 nhóm kia. Kết quả tồi nhất là của nhóm IDV+NFV. Do đó, ACTG388 cho thấy có ưu thế của phác đồ 3 nhóm thuốc so với phác đồ 2 nhóm thuốc. Tuy nhiên, một số bệnh nhân trong nghiên cứu này đã từng điều trị và khoảng 10% đã có đột biến kháng thuốc từ ban đầu.

**ACTG 384:** 980 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm (Robbins 2003, Shafer 2003): AZT+3TC hoặc d4T+ddI phối hợp với efavirenz, nelfinavir hoặc efavirenz+nelfinavir. Các NRTI được làm mù; các thuốc khác được mở. Kết quả sơ bộ sau 28 tháng theo dõi đã thực sự gây bối rối: AZT+3TC hiệu quả hơn so với d4T+ddI chỉ khi phối hợp với EFV, không phải với NFV. Ngược lại, EFV tốt hơn NFV chỉ khi “xương sống” là AZT+3TC.

Nhóm 4 thuốc có kết quả tốt hơn mọi nhóm 3 thuốc khác, trừ nhóm hiệu quả nhất AZT+3TC+EFV.

**INITIO:** 911 bệnh nhân tham gia, so sánh EFV, NFV và EFV+NFV trên nền d4T+ddI, thiết kế mở. Không thấy có sự khác biệt giữa nhánh 3 thuốc và nhánh 4 thuốc (Yeni 2006). Nhược điểm của nghiên cứu này là phác đồ khá lỗi thời, và tỷ lệ bỏ cao.

**ANRS 081** so sánh phác đồ 3 thuốc gồm d4T+nevirapine+indinavir với phác đồ truyền thống d4T+3TC+indinavir trên 145 bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã từng điều trị nhưng rất ít. Nhánh 3 nhóm thuốc có kết quả tồi hơn. Sau 72 tuần, 52% có VL dưới 20 bản sao/ml trong khi nhánh truyền thống là 79%. Có 43% ngừng phác đồ NVP (Launay 2002).

**FIRST (CPCRA 058)** 1397 bệnh nhân được điều trị 2 NRTI cộng với hoặc 1 NNRTI, hoặc 1 PI hoặc 1 NNRTI+1 PI. Do nghiên cứu này khởi động từ hơn 5 năm trước nên PI được dùng chủ yếu là nelfinavir, rất ít có PI tăng cường. Cho dù có những hạn chế, nghiên cứu này vẫn chứng tỏ NNRTI có hiệu quả vượt trội (MacArthur 2006).

Kết luận: các nghiên cứu nêu trên cho thấy hiệu quả cao hơn của các phác đồ là chưa được chứng minh, thậm chí các tác dụng phụ nhiều hơn của các phác đồ tăng cường còn ảnh hưởng không tốt tới tuân thủ điều trị. Cụ thể là có nguy cơ làm bệnh nhân “sợ” do số viên thuốc quá nhiều và nhiều tác dụng phụ. Hiện còn chưa rõ liệu đối với các bệnh nhân bắt đầu điều trị HAART khi đang trong giai đoạn nặng của bệnh (“những người đến chậm”), việc sử dụng phác đồ tăng cường như vậy là có ích hay không.

#### *Các phác đồ bậc 1 không tốt*

Các phối hợp thuốc không tối ưu bao gồm mọi dạng phác đồ 1 hoặc 2 thuốc, đặc biệt là 2 NRTI. Thậm chí 1 NRTI + 1 NNRTI cũng không tốt theo như thử nghiệm INCAS (Montaner 1998). Khi sử dụng NRTI, cần đảm bảo chúng không cạnh tranh cùng 1 loại base. Do đó, phối hợp 2 dẫn chất thymidine (AZT và d4T) hay 2 dẫn chất cytidine (FTC, 3TC) là hoàn toàn vô nghĩa. AZT và d4T thậm chí còn đối kháng nhau (Havlir 2000, Pollard 2002). Cũng nên tránh (HIVID™), saquinavir-SGC (Fortovase™) và amprenavir (Agenerase™), là các thuốc đang dần được thu hồi. T-20, darunavir và tipranavir cũng như delavirdine và atazanavir (ở một số quốc gia) không được cấp phép sử dụng cho phác đồ tiên phát bậc 1. Ritonavir liều đầy đủ (không dùng tăng cường) có thể được loại bỏ do tính dung nạp quá kém. Phối hợp d4T+ddI cũng không còn được khuyến cáo nữa do độc tính ty thể.

### **Bắt đầu abacavir và NNRTI cùng lúc**

Một phác đồ mới có chứa abacavir không nên chứa một NNRTI mới. Cả 2 loại có thể gây dị ứng mà không thể phân biệt được. Trong trường hợp của abacavir, thậm chí chỉ cần nghi ngờ dị ứng thôi là đã không được dùng lại, và một thuốc quan trọng này có thể bị loại khỏi các lựa chọn phác đồ trong tương lai một cách không cần thiết. Trong nghiên cứu CNA30024 Study, tới 9% số bệnh nhân có phản ứng qua mẫn khi dùng ABC+3TC+efavirenz (DeJesus 2004).

### **Phối hợp các NNRTI**

NNRTI tác dụng không cạnh tranh tại cùng 1 điểm, và đều có thể gây phát ban khiến chẩn đoán phân biệt trở nên khó khăn. Nồng độ EFV giảm đi đáng kể khi phối hợp EFV (Veldkamp 2001). Sau nghiên cứu 2NN, kết luận được rút ra là nên tránh phối hợp EFV và NVP. Nhánh dùng 2 thuốc này có kết quả tồi hơn rõ so với các nhánh khác, chủ yếu là do độc tính (Van Leth 2004).

### **Phác đồ 3 nuke chứa TDF**

Không nên dùng TDF trong một phác đồ 3 nuke. Rất nhiều nghiên cứu đã thông báo tỷ lệ đáp ứng tồi, đặc biệt là khi phối hợp với ABC+3TC (Hoogewerf 2003, Jemsek 2004, Khanlou 2005, Gallant 2005). Xem phần “3 NRTI”.

### **TDF+ddI**

Rất hiếm khi 1 phối hợp thuốc bị loại bỏ chỉ sau vài tháng thu thập số liệu: có ít nhất 5 thử nghiệm lâm sàng với TDF+ddI+NNRTI có tỷ lệ thất bại điều trị cao, và một số thử nghiệm đã bị ngừng sớm (Leon 2005, Podzamczar 2005, Maitland 2005, van Lunzen 2005, Torti 2005). Hiệu quả kém nhất là ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng và VL cao. Công ty BMS thậm chí đã gửi một thông báo về TDF+ddI. Trong khi đó, còn có các báo cáo khác về tác động kém trên CD4 ngay cả khi đã đạt được hiệu quả tốt về virus (Kakuda 2004, Barrios 2005). Nguyên nhân của vấn đề này vẫn chưa được giải thích rõ. Các báo cáo về tỷ lệ độc tính cao, đặc biệt là viêm tụy (Blanchard 2003, Martinez 2004, Masia 2005, Crane 2006), đã khẳng định phối hợp TDF+ddI không còn được khuyến cáo nữa.

### **Bắt đầu từ từ từng thuốc**

Mọi thuốc phải được bắt đầu đồng thời. Trong một số nghiên cứu, hiệu quả là khác nhau rõ rệt giữa bệnh nhân uống 3 thuốc cùng lúc và bệnh nhân chỉ bắt đầu bằng 2 thuốc (Gulick

1998, Ait-Khaled 2002). Nguy cơ thất bại điều trị về virus tăng gấp đôi sau thậm chí hàng năm nếu dùng phác đồ 2 thuốc chỉ trong vài tuần (Phillips 2002). Do đó, việc bắt đầu từng thuốc một là sai lầm và rất nguy hiểm, đáng tiếc là điều này đôi khi vẫn xảy ra do những lo ngại về tác dụng phụ. Cũng cần phải bắt đầu với liều đầy đủ của mỗi thuốc (trừ nevirapine, xem chương tương ứng)

### **Tránh các lỗi trong phác đồ ban đầu**

- Phác đồ 1 hoặc 2 thuốc (trừ phi trong các thử nghiệm có đối chứng) cũng như thêm dần từng thuốc – luôn bắt đầu cả phác đồ HAART cùng lúc!
- Khởi đầu bằng liều thấp (trừ NVP)
- T-20, delavirdine, tipranavir (không được cấp phép cho phác đồ bậc 1)
- ddC (HIVID™), SQV-SGC (Fortovase™), amprenavir (Agenerase™) – phân phối thuốc đã dần được ngừng lại
- Ritonavir (dung nạp kém – chỉ dùng tăng cường)
- AZT+d4T và 3TC+FTC (đối kháng)
- TDF+ddI (nhiều lý do), d4T+ddI (độc tính)
- TDF trong phác đồ 3 nuke (đặc biệt nếu không có dẫn chất thymidine)
- Uống cùng lúc ABC và NNRTI (nguy cơ dị ứng)
- Efavirenz+nevirapine (độc tính)

### **Tài liệu tham khảo**

1. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51. <http://amedeo.com/lit.php?id=12008787>
2. Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:300-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980689>
3. Ananworanich J, Hill A, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive Thai patients. *Antivir Ther* 2005, 10:761-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16218176>
4. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613. <http://amedeo.com/lit.php?id=12243611>
5. Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19:569-575. <http://amedeo.com/lit.php?id=15802975>
6. Bartlett JA, Johnson J, G Herrera G, et al. Initial therapy with abacavir+lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001(CLASS). Abstract TuPeB4544, XV World AIDS Conference 2004, Bangkok
7. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e57-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942419>

## **Khi nào thay đổi HAART**

*Christian Hoffmann, và Fiona Mulcahy*

Việc thay đổi ARV là rất thường gặp. Việc đó xảy ra ở khoảng 50% bệnh nhân trong năm đầu điều trị (Mocroft 2001, Fätkenheuer 2001). Các lý do chính khiến phải thay đổi HAART là:

1. Tác dụng phụ cấp
2. Độc tính lâu dài (hoặc e ngại vấn đề này)
3. Thất bại điều trị về virus

### **Thay đổi do tác dụng phụ cấp tính**

Không phải mọi tác dụng phụ cấp đều khiến thay đổi hoặc dừng ngay HAART. Buồn nôn hoặc ỉa chảy nhẹ lúc đầu có thể được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ đường tiêu hóa xảy ra trong những tuần đầu thường không nguy hiểm, dễ xử trí (xem “Tác dụng phụ”), và thường tự cải thiện. Một số phản ứng dị ứng và các rối loạn thần kinh trung ương mức độ nhẹ do EFV cũng vậy. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ (xem dưới) luôn dẫn tới phải ngừng hoặc thay đổi HAART ngay lập tức, vì chúng có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

#### **Các tác dụng phụ khiến phải thay đổi HAART**

- Ỉa chảy nặng cho dù đã uống loperamide sau vài tuần (thường do nelfinavir, lopinavir, fosamprenavir)
- Nôn nhiều cho dù đã uống metoclopramide, dẫn tới phải điều trị liên tục hoặc dẫn tới sút cân (thường do AZT, ddI)
- Bệnh lý đa dây thần kinh (d4T, ddI, có thể cả 3TC – thường cải thiện rất chậm nên phải thay đổi sớm!)
- Thiếu máu nặng (AZT)
- Yếu cơ mức độ nặng và tiến triển (d4T!, ddI!)
- Viêm tụy (ddI, ddI+TDF!, d4T+ddI+HU! Hiếm khi lopinavir/r)
- Toan lactic (thường là d4T+ddI, có thể cả các NRTI khác)
- Dị ứng nặng với biểu hiện niêm mạc, sốt (điển hình là abacavir, NNRTI, hiếm khi fosamprenavir)
- Suy thận (tenofovir, indinavir)

- Sỏi thận (indinavir)
- Độc tính gan với transaminase tăng trên 5 lần bình thường (nevirapine, tipranavir)
- Vàng da (nevirapine, atazanavir, indinavir, tipranavir)
- Viêm móng nặng tái diễn (indinavir, có thể cả 3TC)
- Loạn thần (efavirenz, có thể cả AZT)

### **Thay đổi thuốc do độc tính lâu dài**

Trong những năm vừa qua, nhiều bác sỹ đã bắt đầu thay đổi các phác đồ đang thành công về mặt virus do các lo ngại về độc tính lâu dài tích lũy (đặc biệt là rối loạn phân bố mỡ và rối loạn mỡ máu). Đặc biệt là các phác đồ chứa PI và d4T đôi khi được thay bằng NNRTI và các NRTI khác. Các nghiên cứu quan trọng nhất được mô tả dưới đây.

#### *Thay đổi PI*

Thay đổi PI bằng NNRTI hoặc NRTI là an toàn về mặt virus nếu VL đang được ức chế tốt (xem bảng 7.1). Chiến lược này có vẻ hiệu quả với nồng độ lipid nhưng tác động lên tình trạng rối loạn phân bố mỡ yếu hơn. Nồng độ lipid có nhiều khả năng nhất được cải thiện sau khi chuyển sang abacavir, và ít khả năng nhất nếu chuyển sang EFV. Chất lượng cuộc sống được cải thiện đáng kể ở nhánh chuyển phác đồ trong phần lớn nghiên cứu, có lẽ là do giảm số viên thuốc. Chuyển từ PI sang abacavir có nguy cơ thất bại về virus, đặc biệt nếu có tiền sử điều trị NRTI từ trước. Các tác dụng phụ cũng cần được tính đến khi thay phác đồ: phát ban và độc tính gan do NVP, tác dụng phụ thần kinh trung ương do EFV. Cũng có nguy cơ phản ứng quá mẫn abacavir, lên tới 10% trong nghiên cứu TRIZAL (Katlama 2003). Tuy nhiên, một phân tích meta cho thấy chuyển sang phác đồ không có PI có thể khiến lượng CD4 tăng ít hơn (Owen 2004).

Cũng có thể không phải thay PI bằng một nhóm thuốc khác. Với rối loạn mỡ máu, có thể xem xét chuyển sang atazanavir (Wood 2004, Gatell 2006), mặc dù theo kinh nghiệm của chúng tôi, chuyển sang thuốc này không có tác dụng nhiều trên rối loạn phân bố mỡ.

<b>Bảng 7.1: Randomized studies on switching from PIs to other drugs Các nghiên cứu ngẫu nhiên về chuyển từ PI sang thuốc khác</b>				
<b>Nguồn</b>	<b>N</b>	<b>Tuần</b>	<b>Hiệu quả lên VL</b>	<b>Hiệu quả lên lipid (L) và rối loạn phân bố mỡ (LD)</b>
<b><i>PI → NVP</i></b>				
Barreiro 2000	138	24	Ưu thế	L không đổi, LD tốt hơn
Ruiz 2001	106	48	n.s.	L tốt hơn, LD không đổi
Arranz-Caso 2005	160	48	n.s.	L tốt hơn, LD tốt hơn
<b><i>PI → EFV</i></b>				
Becker 2001	346	48	Ưu thế	L không đổi
Molina 2005	355	48	Ưu thế	L/LD n.a., tác dụng phụ tương tự
<b><i>PI → ABC</i></b>				
Clumeck 2001	211	24	Ưu thế	L tốt hơn, LD tốt hơn (về chủ quan)
Keiser 2005	104	28	n.s.	L tốt hơn
Opravil 2002	163	84	Kém hơn (xu hướng)	L tốt hơn, LD không đổi
Katlama 2003	209*	48	n.s.	L tốt hơn, LD tốt hơn
<b><i>PI → EFV v NVP</i></b>				
Negredo 2002	77	48	n.s.	L chỉ tốt hơn khi điều trị NVP, LD không đổi
Calza 2005	130	48	n.s.	L thực tế tồi hơn, nếu nhánh PI chứa thuốc giảm lipid
<b><i>PI → EFV v NVP v ABC</i></b>				
Martinez 2003	460	48	Trend against ABC	L only tốt hơn on ABC. LD probably không đổi

Mọi nghiên cứu (trừ Martinez 2003), đều chia ngẫu nhiên mở so sánh với việc tiếp tục PI. Mọi bệnh nhân đều đã điều trị PI một vài tháng với VL dưới ngưỡng phát hiện. VL = tải lượng virus ở nhánh chuyển phác đồ so với nhánh không chuyển. LD = rối loạn phân bố mỡ, L = lipids, n.a. = không có thông tin, n.s. = không rõ rệt.

\* ở đây chỉ có 62% bệnh nhân đang uống PI, còn lại uống NNRTI hoặc 3 nuke.

### *Thay thế d4T*

Dẫn chất thymidine d4T vốn có vai trò chính gây độc tính ty thể (xem chương tương ứng) và cũng thường được thay thế bằng các NRTI khác. Các nghiên cứu thay đổi d4T thường nhỏ hơn và – đôi khi PI cũng được thay cùng thời điểm (xem Bảng 7.2).



<b>Nguồn</b>	<b>N</b>	<b>Chuyển</b>	<b>Tuần</b>	<b>Tác động của chuyển thuốc</b>
Carr 2002 Martin 2004	106	ABC thay cho d4T hoặc AZT	104	LA tốt hơn, lipid không thay đổi
John 2003	37	AZT thay cho d4T và ABC thay cho PI	48	LA ở chi khá hơn chút ít, lipid và mỡ bụng không thay đổi
Moyle 2003	30	ABC thay cho d4T hoặc PI/NNRTI, hoặc AZT+ABC thay cho d4T+PI	48	LA tốt hơn (khi thay d4T) Lipids tốt hơn (khi thay PI)
McComsey 2004*	118	AZT hoặc ABC thay cho d4T	48	LA tốt hơn, lactate tốt hơn
Milinkovic 2005	56	TDF hoặc giảm d4T-xuống 30 mg	24	LA, lipids tốt hơn (TDF tác dụng tốt hơn so với giảm liều d4T)
Moyle 2006	105	TDF hoặc ABC thay cho d4T hoặc AZT	48	LA tốt hơn, lipids tốt hơn khi uống TDF
Murphy 2006	101	ABC hoặc không NRTI thay cho d4T hoặc AZT	48	LA tốt hơn

Không nghiên cứu nào cho thấy có sự khác biệt về thất bại virus học. LA = teo mỡ. Trong McComsey 2004 và Moyle 2005: chỉ nghiên cứu các bệnh nhân có teo mỡ.

\* Nghiên cứu này không chia ngẫu nhiên.

Mặc dù có những điểm không đồng nhất, phần lớn các nghiên cứu đều cho thấy teo mỡ được cải thiện đáng kể nếu d4T được thay bằng abacavir. Đặc biệt, mỡ dưới da ở chi tăng lên cho dù ban đầu các tiến bộ đó không nhận biết được trên lâm sàng mà chỉ qua DEXA scan (Martin 2004). Các nghiên cứu mô học cho thấy tỷ lệ tăng apoptosis của tế bào mỡ đã được bình thường hóa khi thay d4T (Cherry 2005, McComsey 2005).

Dựa trên những dữ kiện đang có, d4T nên được thay bằng một NRTI khác. Tuy nhiên với abacavir, phản ứng quá mẫn (HSR) vẫn là một vấn đề, nó xảy ra ở 10% bệnh nhân trong nghiên cứu Mitox (Carr 2002). Cũng cần lưu ý rằng không thể chắc chắn được về khả năng ức chế virus khi chuyển phác đồ mới. Cần lưu ý đặc biệt khi tiền sử điều trị kéo dài. Bảng 7.3 là một ví dụ về những điều có thể xảy ra khi thay phác đồ. Ca này cho thấy việc thay đổi phác đồ phải được tiến hành rất cẩn thận nếu có tiền sử điều trị hai thuốc trong quá khứ.

**Bảng 7.3: Ví dụ về những gì có thể xảy ra khi thay đổi thuốc. (n.k. = không rõ)**

<b>Ngày</b>	<b>(HA)ART</b>	<b>CD4</b>	<b>VL</b>
1996-98	AZT+ddC	n.k.	n.k.
Since 1998	AZT+3TC+NFV (luôn dưới ngưỡng phát hiện)	n.k.	n.k.
Nov. 2002	Teo mỡ rõ. Quyết định chuyển phác đồ	688	< 50
Feb. 2003	ABC+3TC+NFV	788	< 50
Apr. 2003	ABC+TDF+NVP (= phác đồ có chủ đích, xem ghi chú)	871	< 50

May 2003	Phát ban nặng, ALT/AST > 500 U/l	n.k.	< 50
Jun. 2003	ABC+TDF+3TC		
Aug. 2003	Kháng: M41L+D67N+M184V+L210W+T215Y	679	37,400
Sep. 2003	AZT+3TC+NFV	n.k.	59,100
Oct. 2004		743	< 50

*Ghi chú: do lo ngại rối loạn phân bố mỡ, phác đồ ABC+TDF+NVP được dự kiến vào 2/2003, nhưng do khả năng dị ứng với cả ABC và NVP, HAART đã được thay đổi theo 2 bước. Phát ban và độc gan thực sự đã xảy ra với NVP vào 4/2003, do đó NVP đã được thay bằng 3TC – phác đồ 3 nuke! Kháng thuốc đã được phát hiện và gần như là do áp lực của phác đồ AZT+ddC trước đây, nhưng được ức chế tốt bằng PI. Điều đáng ngạc nhiên là đáp ứng tốt sau khi dùng lại 1 phác đồ cũ.*

### *Chuyển sang tenofovir*

Các nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng điều trị cho thấy độc tính ty thể của TDF ít hơn so với d4T hoặc AZT. Trong nghiên cứu 903, TDF được dung nạp tốt hơn so với d4T (Gallant 2004, 2006). Chuyển sang TDF đã giảm được tác dụng phụ (Domingo 2004). Trong nghiên cứu 903, lipid được cải thiện ở bệnh nhân chuyển từ d4T sang TDF (Suleiman 2004). Trong một nghiên cứu hồi cứu, cả lipid và men gan đều được cải thiện (Schewe 2006). Ngay cả DNA ty thể vẫn bị giảm do d4T cũng có vẻ được cải thiện (Ribera 2003).

Tuy nhiên mới chỉ có một vài nghiên cứu ngẫu nhiên được tiến hành đánh giá việc chuyển từ dẫn chất thymidine sang TDF. Một nghiên cứu trên 105 bệnh nhân có teo mỡ được thay dẫn chất thymidine bằng TDF hoặc ABC đã cho kết quả sau 48 tuần, những thay đổi lâm sàng ở 2 nhánh đều rõ như nhau, nhưng các thay đổi về lipid thì cải thiện tốt hơn ở nhánh TDF (Moyle 2006).

Tuy vậy, do các dữ kiện không khả quan về phác đồ 3 NRTI chứa TDF (xem phần tương ứng), nên tránh phối hợp đó (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005). Một ví dụ được thể hiện trong bảng 7.3.

Trong thực hành, các thay đổi thuốc thường xuyên xảy ra, không chỉ bó hẹp ở PI và d4T/AZT, đơn giản chỉ do các độc tính lâu dài. Các thay đổi đó (ví dụ ABC hay TDF thay cho ddI) dựa trên các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy một chuỗi các bước biến đổi gây độc tính ty thể (xem phần về độc tính ty thể). Ngoài ra, còn có nhiều các báo cáo về đơn giản hóa phác đồ trong đó các chiến lược đơn trị hoặc không nuke đã được sử dụng (xem dưới). Cho tới nay vẫn chưa có các bằng chứng rõ về lợi ích lâm sàng. Do vậy, hiện vẫn nên chờ kết quả của các nghiên cứu lâm sàng đang được tiến hành.

### *Chuyển sang phác đồ không NRTI*

Một số nghiên cứu đã thử tránh dùng tất cả các NRTI. Các phác đồ không NRTI cũng đã được thử nghiệm ở bệnh nhân chưa từng điều trị (xem chương trước) và sau nghiên cứu ACTG 5142, phác đồ kiểu này có thể được áp dụng trong tương lai (Riddler 2006). Trong nghiên cứu ACTG 5142, phác đồ không NRTI cũng hiệu quả về mặt virus học và tốt đối với biểu hiện teo mỡ, nhưng tính dung nạp không hề cao hơn so với phác đồ truyền thống. Trên thực tế, rối loạn mỡ máu lại gặp nhiều hơn (Riddler 2006). Trong nghiên cứu lớn nhất cho tới nay ACTG 5116 (Fischl 2007) tiến hành trên 236 bệnh nhân đang được điều trị HAART hiệu quả, khi so sánh sự thay đổi phác đồ sang lopinavir/r + efavirenz với efavirenz + 2 NRTI thì thấy tỷ lệ bỏ trị tăng lên, do cả thất bại về virus cũng như tác dụng phụ. Kết quả của nghiên cứu này lại ngược với một số nghiên cứu khác (Bảng 7.4) cũng như kết quả phối hợp lopinavir/r+efavirenz cho bệnh nhân chưa từng điều trị (Riddler 2006). Cho tới nay, vẫn còn quá sớm để đưa ra khuyến cáo về chuyển đổi sang phác đồ không NRTI. Điều này cũng áp dụng cho phác đồ PI/r đơn trị.

Nguồn	n	Chuyển sang	Tuần	Hiệu quả của chuyển phác đồ
Lopez-Corles 2003	42*	SQV/r + EFV	48	Đáp ứng virus tốt
Tebas 2005 (ACTG 5125)	62	LPV/r + EFV	48	Các rối loạn chuyển hoá khác nhau, teo mỡ được cải thiện
Negredo 2005 (NEKA)	16*	LPV/r + NVP	48	Đáp ứng virus tốt, lipid và DNA ty thể có tiến bộ
Boyd 2005 (HIVNAT 009)	26*	IDV/r + EFV	48	Đáp ứng virus tốt, nhưng có nhiều tác dụng phụ của IDV, teo mỡ có cải thiện chút ít
Fischl 2007 (ACTG 5116)	118*	LPV/r + EFV	110	Xu hướng đáp ứng virus tốt, nhiều tác dụng phụ hơn
Murphy 2006 (ACTG 5110)	101	LPV/r + NVP	48	An toàn về virus, rối loạn phân bố mỡ cải thiện

### **Thay đổi phác đồ do thất bại điều trị về virus**

Mọi thay đổi điều trị do thất bại về virus cần một sự tinh tế nhất định và cả quyết đoán. Có rất nhiều khả năng mắc lỗi ở đây. Cần phải giải thích kỹ cho bệnh nhân về khi nào và tại sao phải thay đổi.

HAART cần được thay đổi nhanh chóng khi không đủ ức chế virus và/hoặc khi virus trong huyết tương tăng lên, bởi nếu không sẽ có nguy cơ xuất hiện các đột biến mới khiến các lựa

chọn phác đồ cho tương lai bị loại bỏ. Phác đồ bậc 1 dùng AZT+3TC+indinavir là một ví dụ. Nếu phác đồ này đã thất bại mà vẫn dùng thì virus có thể mang các đột biến điển hình như 41L, 67N, 210W, 215F, 184V, 82T, 84V, 46L, 90M và các đột biến này sẽ loại toàn bộ các thuốc hiện hành trừ NNRTI và dDI (và T-20). Nếu thêm vào 1 NNRTI, thì có thể sẽ không còn lựa chọn nào nữa. Thậm chí các đột biến đơn lẻ cũng có thể gây ra vấn đề nghiêm trọng: K65R (thường xuất hiện do thất bại phác đồ 3 NRTI chứa TDF) làm mất hiệu lực của ABC, 3TC, FTC và có thể cả dDI.

Virus nhân bản khi nồng độ thuốc không đủ là điều kiện lý tưởng cho sự hình thành đột biến kháng thuốc.

Khi đã có bằng chứng rõ ràng về thất bại virus, cần phải hành động ngay – chờ càng lâu, càng khó xử lý! Không ức chế được virus nghĩa là VL trên ngưỡng phát hiện 50 bản sao/ml. Một số bác sỹ có thể chấp nhận giá trị tới 500 hoặc 1000 bản sao/ml. Ở những bệnh nhân tuân thủ tốt và còn nhiều lựa chọn thuốc để thay thế, chúng tôi cho rằng việc trì hoãn như vậy là không nên (trừ một vài ngoại lệ).

Hiện nay có một vài thử nghiệm đang tiến hành điều tra hai chiến lược chia ngẫu nhiên ở bệnh nhân đã thất bại một số phác đồ HAART: hoặc là thay đổi ngay lập tức, hoặc đợi đến khi VL đạt một mức nhất định (“chuyển sớm hoặc chuyển chậm”). Kết quả sơ bộ cho thấy ở những ca đó, có thể chờ một thời gian ngắn (Nasta 2006, Riddler 2006).

<b>Lý luận ủng hộ việc xử trí nhanh khi có thất bại về virus</b>	<b>Lý luận ủng hộ việc tạm chờ khi có thất bại về virus</b>
Virus sẽ tranh thủ tạo ra đột biến mới nếu không xử trí ngay	Phác đồ mới luôn có nguy cơ gây độc tính khiến phải ngừng điều trị
Bảo tồn được thêm các lựa chọn điều trị	Khi VL thấp, đa số bệnh nhân đều ổn định về miễn dịch trong thời gian dài (ít nhất cũng ổn định về lâm sàng)
Đột biến càng ít thì thành công càng cao	Khả năng nhân bản thường giảm đi và duy trì như vậy khi vẫn điều trị
VL càng thấp lúc chuyển phác đồ, hiệu quả của phác đồ mới càng cao	Khi VL thấp, xét nghiệm kháng thuốc thường không thể thực hiện được; mặc dù đột biến là có, vẫn phải thay đổi phác đồ “mù”
Phác đồ mới thường không phức tạp hơn so với phác đồ hiện tại –đôi khi còn có thể đơn giản hóa (ngày 1 lần, bỏ d4T/ddI...)	Thường khó thuyết phục bệnh nhân thay đổi một phác đồ đang được dung nạp tốt

Trong trường hợp thất bại điều trị về lâm sàng (AIDS) hoặc miễn dịch (CD4 giảm hoặc không tăng), mà VL vẫn dưới 50 bản sao/ml, việc thay đổi có giá trị đến đâu vẫn chưa rõ.

Một số phác đồ như TDF+ddI không tốt về mặt phục hồi miễn dịch; và cần thay đổi. Nếu chỉ thay đổi HAART đơn thuần thì khó có thể tiến bộ được.

Cần nhớ rằng trong trường hợp thất bại về virus, phải phân tích kỹ tình trạng bệnh nhân. Một số câu hỏi sau cần lưu ý:

### **Lý do gì gây ra VL tăng?**

VL trên 50 bản sao/ml không có nghĩa đột biến kháng thuốc đã xuất hiện. Nó có thể chỉ nồng độ thuốc không đủ trong huyết tương (đo nồng độ nếu được!). Điều này có thể do: hấp thu kém, tương tác thuốc hoặc không đủ liều (ví dụ bệnh nhân quá nặng cân). Tuân thủ cũng rất quan trọng. Cần phải giải quyết những khó khăn có liên quan đến phác đồ đang uống: có phải số viên nhiều quá? Có phải những yêu cầu nghiêm ngặt về bữa ăn gây ra vấn đề? Liệu phác đồ ngày 1 lần có tốt hơn? Liệu có các căn nguyên khác như trầm cảm? Nguy cơ kháng thuốc do tuân thủ kém cần được nhắc lại. Nếu nồng độ thuốc trong huyết tương là đủ và VL vẫn ở mức phát hiện được (theo dõi các “blip” xảy ra trong vòng vài tuần), cần thay đổi phác đồ càng sớm càng tốt.

### **Yếu điểm của phác đồ hiện tại đến đâu?**

Các phác đồ chứa NNRTI rất nhạy cảm với kháng thuốc, do kháng chéo có thể xuất hiện rất nhanh và kháng với cả nhóm thuốc. Việc thay đổi kịp thời là quan trọng hơn nhiều so với các nhóm thuốc khác. Chậm trễ một vài ngày hoặc vài tuần là quá nhiều. Kháng thuốc xuất hiện nhanh cũng là trường hợp của 3TC (và có thể cả FTC). Một phác đồ chứa PI mà không có NNRTI có thể cho thêm một chút thời gian, nhưng quan điểm thì vẫn vậy: VL lúc thay phác đồ càng cao thì khả năng thành công càng thấp. Không nên chờ quá lâu.

### **Bệnh nhân còn những lựa chọn nào và hậu quả của việc thay đổi phác đồ ra sao?**

Còn càng nhiều lựa chọn còn lại, càng nên sử dụng sớm. Có thể dễ dàng tăng cường phác đồ (ví dụ thêm ABC và một NNRTI). Trong trường hợp đó, quyết định thay hay tăng cường phác đồ sẽ không quá khó.

Ngoài ra, cũng nên cân nhắc tiếp tục duy trì phác đồ ở bệnh nhân đang điều trị 3 NRTI thậm chí khi virus không được ức chế hoàn toàn. Thường thì VL không vượt quá giá trị ban đầu, và CD4 vẫn duy trì hoặc có khi còn tăng. Một số chuyên gia khuyên chờ đợi trong trường hợp này. Kháng các NRTI có thể dự tính trước, và do đó NNRTI và PI có thể được bảo tồn từ đầu. Ngay cả khi có nhiều đột biến, vẫn có thể chờ một thời gian (xem trên)

Trong mọi trường hợp cần phải làm rõ liệu bệnh nhân có thể phù hợp với việc tăng cường phác đồ. Một bệnh nhân đang uống phác đồ 3 nhóm thuốc cũng như đã có tiền sử uống nhiều thuốc khác thường không có nhiều lựa chọn còn lại. Các lựa chọn đó còn bị hạn chế hơn nữa bởi các tác dụng phụ. Khi đó, không thể đặt ra mục tiêu ức chế VL dưới ngưỡng phát hiện nữa (xem chương “Phác đồ cứu cánh”).

**Tài liệu tham khảo**

Xem cuối chương tới.

## Thay đổi HAART thế nào

Christian Hoffmann, Fiona Mulcahy

Việc thay đổi phác đồ đang thành công nhưng không dung nạp được do tác dụng phụ thường khá rõ ràng. Thuốc bị nghi là gây tác dụng phụ sẽ được thay bằng một thuốc khác cùng nhóm. Khó khăn là ở chỗ thuốc thay thế bị chống chỉ định do nguy cơ độc tính hoặc nếu nghi có đột biến kháng thuốc đó. Trong các trường hợp này, các thay đổi cần tùy từng bệnh nhân.

Chương này thảo luận hai lý do quan trọng khác để thay phác đồ với những quy tắc nhất định: thay phác đồ do thất bại về virus và đơn giản hóa phác đồ. Thay phác đồ do rối loạn phân bố mỡ đã được thảo luận ở các chương phía trên.

### Thay đổi do thất bại về virus

Áp dụng cùng một nguyên tắc như khi bắt đầu phác đồ bậc 1: tuân thủ, liều lượng, các bệnh kèm theo, các thuốc kèm theo và tương tác thuốc. Cũng cần tính đến tiền sử điều trị và các đột biến đang có. Mặc dù trước khi thay đổi phác đồ mà có kết quả kháng thuốc thì rất tốt nhưng xét nghiệm kháng thuốc không phải luôn luôn có giá trị thực tiễn. Cần làm quen với những đột biến kháng thuốc quan trọng nhất, đặc biệt là đối với các NRTI (xem Bảng 8.1). Nguyên tắc cơ bản khi thay đổi phác đồ do thất bại về virus là: thay đổi càng nhanh càng tốt; không để cho virus thời gian để sinh đột biến mới. Ngoài ra: càng thay đổi nhiều thuốc khả năng thành công của phác đồ mới càng cao.

Phác đồ nuke thất bại	Đột biến
AZT/d4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V và liên tiếp các TAM nếu để càng lâu
TDF+3TC/FTC	K65R và/hoặc M184V
ABC+3TC	L74V > K65R và/hoặc M184V
AZT/d4T+ddI	TAMs, Q151M, T69ins
TDF+ABC/ddI	K65R

Vấn đề NNRTI rất hiển nhiên: thường có kháng chéo, và việc tiếp tục dùng thuốc khi đã có đột biến kháng là vô nghĩa do các đột biến không ảnh hưởng gì tới khả năng nhân bản của virus (fitness).

Cũng có các đột biến kháng chéo của PI. Xét nghiệm kháng thuốc được khuyến cáo ở đây. Hiện nay sau khi PI thứ hai thất bại, có thể áp dụng phác đồ cứu cánh được thảo luận kỹ hơn trong chương tới.

Bảng 8.2 hướng dẫn cách xử trí nếu không biết kết quả kháng thuốc

<b>Bảng 8.2: Thay đổi phác đồ bậc 1 mà không biết kết quả xét nghiệm kháng thuốc*</b>	
<b>Phác đồ thất bại</b>	<b>Phác đồ thay thế có thể thành công</b>
3 Nuke	2 nuke mới + NNRTI hoặc PI 2 nuke mới + NNRTI + PI (cũng có thể: với VL cao)
2 Nukes + 1 NNRTI	2 nuke mới + PI
PI + NNRTI	2 nuke + PI
2 Nuke + 1 PI	2 nuke mới + NNRTI có thể thêm 1 boosted PI mới hoặc tăng cường PI hiện tại (nếu chưa được tăng cường)

\* Lưu ý: chưa có đủ dữ kiện về mọi thay đổi này. Trong từng ca riêng biệt, có thể phải dùng các cách đổi thuốc khác hoặc chờ đợi. Ngoài nelfinavir, mọi PI đều nên được tăng cường (boosted).

Nếu lượng VL tăng không nhiều thì chỉ cần thay đổi đơn giản cũng có thể đạt được thành công nếu thay đổi sớm kịp thời. Ví dụ khi điều trị 2 NRTI+NNRTI, có thể chỉ cần tăng cường bằng thêm abacavir (Degen 2000, Katlama 2001, Rozenbaum 2001). Trong một nghiên cứu có giả dược đối chứng, 41% bệnh nhân có VL ổn định ở mức giữa 400 và 5000 bản sao/ml đạt được mức VL dưới 400 bản sao/ml sau 48 tuần từ khi thêm abacavir (Katlama 2001). Kết quả đó có thể còn tốt hơn nếu ngưỡng bắt đầu sớm hơn, ví dụ không đợi đến khi VL lên 5000 bản sao/ml mà can thiệp ngay tại mức 500 bản sao/ml.

Thêm TDF cũng có thể được trong một số ca (Khanlou 2005). TDF làm giảm VL 0,62 log khi HAART đang ổn định (Schooley 2002). Kinh nghiệm của chúng tôi thấy cách làm này là khá tốt nếu lượng tăng VL chỉ nhỏ (tới 500 bản sao/ml) và khi không có các TAM.

Ở bệnh nhân đã được điều trị nhiều loại nuke và trong thời gian dài, chiến lược này không khả quan lắm. Bệnh nhân thường có nhiều đột biến kháng thuốc và như vậy phải thay đổi cả phác đồ HAART. Ít nhất có 2 nghiên cứu ngẫu nhiên (một số được làm mù) đã cho thấy kết quả tốt nhất đạt được khi chuyển sang 1 NNRTI + 1 PI + ít nhất 1 NRTI mới. Điều này đã được chứng minh cho cả nelfinavir + efavirenz và indinavir + efavirenz (Albrecht 2001, Haas 2001). Ở bệnh nhân đã được điều trị từ trước bằng NRTI hoặc NNRTI, phải dùng boosted PI.

### **Thay đổi để đơn giản phác đồ - liệu “liệu pháp duy trì” có ổn không?**

Liệu HIV có thể được điều trị như một số bệnh máu hoặc lao hay không, tức là bắt đầu bằng một phác đồ tấn công mạnh, sau đó chuyển sang điều trị duy trì ít độc tính hơn (và rẻ hơn)? Ý tưởng này rất hấp dẫn, và đã được thảo luận nhiều từ khi có HAART. Trước 2003, câu trả lời là phác đồ duy trì không có hiệu quả. Vào năm 1998, 3 nghiên cứu ngẫu nhiên (Trilège, ADAM, ACTG 343) đã dập tắt mọi hy vọng rằng HAART có thể được giảm xuống 2 hoặc 1 thuốc.



Trong nghiên cứu Trilège của Pháp, 279 bệnh nhân đang điều trị tốt bằng HAART được chia thành 3 nhánh với cường độ khác nhau (Pialoux 1998, Flander 2002). Sau 18 tháng, VL đã tăng lên mức 500 bản sao/ml ở 83 bệnh nhân – 10 điều trị AZT+3TC+indinavir, 46 điều trị AZT+3TC và 27 điều trị AZT+indinavir. Tuy nhiên, phác đồ 2 thuốc dùng tạm thời thực ra cũng không có hiệu quả xấu nào và kháng thuốc không xuất hiện (Descamps 2000). Trong thử nghiệm ADAM (Reijers 1998), bệnh nhân đang điều trị d4T+3TC kèm theo saquinavir+nelfinavir trong vài tháng được ngừng hoặc chỉ tiếp tục các nucleoside. Nghiên cứu đã bị ngừng ngay khi có kết quả phân tích giữa chừng: 9/14 (64%) số giảm lược phác đồ có VL tăng sau 12 tuần so với 1/11 (9%) số tiếp tục phác đồ. Nghiên cứu thứ ba là ACTG 343 đã kết liễu ý tưởng về phác đồ duy trì. 316 bệnh nhân có VL dưới 200 bản sao/ml trong ít nhất 2 năm đã được chia thành 3 nhóm: tiếp tục AZT+3TC+indinavir hoặc giảm lược còn AZT+3TC hoặc indinavir. Tỷ lệ thất bại điều trị (VL trên 200 bản sao/ml) là 23% ở các nhánh giảm lược trong khi ở nhánh giữ nguyên phác đồ chỉ là 4% (Havlir 1998).

Trong những năm vừa qua, các thuốc mới tốt hơn đã được lưu hành. Đặc biệt, lopinavir với hiệu lực và hàng rào kháng thuốc cao của nó đã chiếu một tia sáng khả quan cho ý tưởng về phác đồ duy trì. Các PI tăng cường khác đã được thử và một số nghiên cứu thăm dò đã thử giảm lược phác đồ xuống “PI/r đơn trị” (xem Bảng 8.3).

**Bảng 8.3: Các nghiên cứu mới về phác đồ duy trì**

<b>Nguồn</b>	<b>n</b>	<b>“Duy trì”</b>	<b>Tuần</b>	<b>Dưới 50 bản sao/ml?</b>
<i>LPV/r đơn trị</i>				
Arribas 2005 (OK04 Study)	198	LPV/r so với 2 NRTIs+LPV/r	48	81 so với 95 % (ITT). Thất bại điều trị chủ yếu do tuân thủ kém
Delfraissy 2006 (MONARK)	136	LPV/r so với CBV+EFV	48	71 so với 75 % (ITT), 84 so với 98 % (OT), virus huyết thấp hơn ở nhánh đơn trị
Cameron 2006 (M03-613)	155	LPV/r so với CBV+EFV	24	50 so với 61 % (ITT), virus huyết thấp hơn ở nhánh đơn trị
Nunez 2006 (KalMo)	60	LPV/r so với 2 NRTIs+LPV/r	48	83 so với 87 % (ITT, VL<80)
<i>Các đơn trị khác</i>				
Kahlert 2004	12	IDV/r	48	92 %, 1 bỏ trị, không thấy thất bại
Vernazza 2006 (ATARITMO)	28	ATV/r	24	92 %, không có kháng thuốc hoặc thất bại
Swindells 2006 (ACTG 5201)	34	ATV/r	24	91 %, không có kháng thuốc
Karlstrom 2006	15	ATV/r	16	33 % thất bại, nghiên cứu bị dừng
<i>Khác</i>				
Girard 2006 (COOL Trial)	143	EFV+TDF so với EFV+3TC+TDF	24	82 so với 97 %

OT: thực điều trị (on treatment), ITT: ý định điều trị (intent to treat)

Các nghiên cứu này đều cho thấy ức chế virus vẫn được duy trì nếu chuyển sang phác đồ PI/r đơn trị. Trong một nghiên cứu với lopinavir/r, tỷ lệ teo mỡ còn giảm đi (Cameron 2007). Kháng thuốc hiếm khi xảy ra (Arribas 2007). Tuy nhiên ở một số ít bệnh nhân, người ta thấy có virus huyết ở mức độ thấp, đặc biệt khi CD4 thấp và tuân thủ kém (Campo 2007). Nhìn chung, lopinavir/r đơn trị có vẻ không mạnh bằng phác đồ 3 thuốc trước đây.

Có ít dữ liệu với các PI khác ngoài lopinavir/r. Một nghiên cứu với atazanavir/r đã bị ngừng lại do 5/15 bệnh nhân thất bại điều trị (Karlstrom 2006). Trong nghiên cứu Prometheus, các bệnh nhân chưa từng điều trị PI và chưa từng điều trị d4T (bao gồm một số bệnh nhân chưa từng điều trị ARV) được chia ngẫu nhiên điều trị saquinavir/r có hoặc không kèm theo d4T. Sau 48 tuần, 88 so với 91% số bệnh nhân có VL dưới 400 bản sao/ml khi phân tích “thực sự điều trị” (on-treatment analysis). Tuy nhiên, những bệnh nhân có VL cao đều không ổn định với các phác đồ này (Gisolf 2000).

Trong nghiên cứu COOL, 143 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành nhánh điều trị TDF+3TC+efavirenz hay TDF+efavirenz trong 48 tuần. Tiêu chuẩn đầu vào là đang điều trị HAART với VL dưới 50 bản sao/ml trong ít nhất 3 tháng; bệnh nhân đã từng thất bại điều trị

không được lấy vào nghiên cứu. Không có giới hạn về CD4. Kết quả cho thấy nhánh 2 thuốc kém hơn hẳn so với nhánh 3 thuốc. Điều quan trọng là không thấy khác biệt về độc tính giữa 2 nhóm – việc thêm 3TC có vai trò quan trọng trong ức chế virus, nhưng không tăng thêm tác dụng phụ (Girard 2006).

### **Hoán chuyển để giảm lược – nhìn nhận lại phác đồ 3 nuke**

Phác đồ 3 nuke vốn rất ít khi được dùng cho phác đồ bậc 1 (xem chương “Bắt đầu phác đồ HAART nào”) có thể được dùng cho phác đồ duy trì. Đã có ít nhất 3 nghiên cứu ngẫu nhiên không thấy bất cứ nhược điểm nào về virus học (Katlama 2003, Bonjoch 2005, Markowitz 2005).

Trong nghiên cứu ESS40013, 448 bệnh nhân được điều trị bằng AZT+3TC+ABC + efavirenz. Sau 36 hoặc 44 tuần, 282 bệnh nhân có VL dưới ngưỡng phát hiện được chia ngẫu nhiên thành 2 nhánh tiếp tục phác đồ cũ hoặc ngừng EFV. Sau 96 tuần, 79% so với 77% vẫn có VL dưới 50 bản sao/ml chứng tỏ phác đồ 3 nuke là không hề kém (Markowitz 2005).

Trong một nghiên cứu ở Tây Ban Nha, 134 bệnh nhân có VL dưới ngưỡng phát hiện trong ít nhất 24 tuần được chia ngẫu nhiên thành nhóm điều trị Trizivir™ hay Combivir™ + nevirapine (Bonjoch 2005). Sau 48 tuần, tỷ lệ bệnh nhân có VL dưới ngưỡng phát hiện là tương tự ở 2 nhóm (71% so với 73% theo phân tích “ý định điều trị”). Các kết quả tương tự cũng đã được thấy ở nghiên cứu TRIZAL, trong đó 209 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên (Katlama 2003).

### **Tài liệu tham khảo**

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005, 6:353-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16156884>
3. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J AIDS* 2005, 40:280-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16249701>
4. Arribas J, Pulido F, Delgado R, et al. Drug resistance outcomes at 48 weeks in the OK04 trial: a comparative trial of single-drug maintenance therapy with lopinavir/ritonavir vs triple therapy with LPV/r. Abstract 638, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28387.htm>
5. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=10839588>
6. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. <http://hiv.net/link.php?id=206>
7. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS* 2005, 39:313-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15980691>

## **Phác đồ cứu cánh**

*Christian Hoffmann, Fiona Mulcahy*

Thuật ngữ “phác đồ cứu cánh” thực ra không được định nghĩa rõ ràng. Nó được dùng cho một số tình huống. Một số tác giả nói đến “cứu cánh” khi mọi nhóm thuốc đã thất bại, trong khi một số khác nói “cứu cánh” khi từ phác đồ bậc 2 trở đi. Chưa có định nghĩa nào được thống nhất. Ở đây chúng tôi định nghĩa “cứu cánh” là liệu pháp khi đã có ít nhất 1 phác đồ chứa PI thất bại. Ngày nay, nhiều bác sỹ nói đến “cứu cánh” khi có kháng thuốc với ít nhất 2 hoặc 3 nhóm thuốc. Virus với nhiều đột biến kháng thuốc được gọi là MDR (“đa kháng”).

Trong những năm vừa qua, đã có những tiến bộ đáng kể cho các bệnh nhân đó. T-20, tipranavir, darunavir, maraviroc, raltegravir and etravirine vẫn còn hiệu quả trong những trường hợp nhiều đột biến kháng thuốc (xem chương “HAART 2007/2008”). Chúng khiến ta tự tin hơn về tương lai. Ngoài ra, chúng còn thay đổi mục tiêu của điều trị. Ngày nay, kể cả với nghiên cứu bệnh nhân có tiền sử điều trị phức tạp, vẫn phải cố gắng ức chế virus xuống dưới ngưỡng phát hiện (Youle 2006).

Tuy nhiên, vẫn còn rất nhiều vấn đề. Các nghiên cứu về phác đồ cứu cánh ngày càng khó thực hiện do có ít bệnh nhân đa kháng (Lohse 2005). Rất hiếm có các quần thể bệnh nhân đồng nhất do mỗi bệnh nhân đều có tiền sử điều trị riêng, có đặc điểm kháng thuốc riêng và do đó sẽ có nhiều điều kiện bắt buộc đối với phác đồ cứu cánh. Ở những trung tâm HIV lớn, thường có trên 50 loại phối hợp phác đồ được dùng. Điều này làm việc thử nghiệm các thuốc cứu cánh mới trong các thử nghiệm pha II/III trở nên khó khăn. Cũng khó để tạo được thiết kế nghiên cứu đúng: do sử dụng chỉ một thuốc thực nghiệm trong một phác đồ thất bại là một câu hỏi về y đức, nên luôn phải tối ưu hóa ART (=OBT, phác đồ nền tối ưu). Nếu phác đồ nền quá tốt, sẽ không thấy được hiệu quả của thuốc mới, do quá nhiều bệnh nhân đạt ức chế virus mà chỉ cần phác đồ nền (OBT). Nếu phác đồ nền quá kém, hiệu quả của thuốc mới chỉ nhất thời hoặc rất yếu.

### **Đại cương**

Đầu tiên không nên quên rằng bệnh nhân có virus đa kháng, vốn có tiền sử điều trị kéo dài và luôn tự coi tình trạng của mình đang chênh vênh, rất cần động viên. Không được lấy đi hy vọng của họ. Mặc dù một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có virus đa kháng tiên lượng nặng hơn so với bệnh nhân không kháng thuốc (Hogg 2005, Zaccarelli 2005), các dữ kiện đó không phải là không có sơ hở. Trong nghiên cứu GART, nguy cơ tiến triển nặng của bệnh

nhân có hơn 6 đợt biến kháng thuốc không hề tăng hơn so với bệnh nhân có ít hơn 2 đợt biến (Lucas 2004). Nếu CD4 còn tốt thì cho dù có virus đa kháng, nguy cơ tiến triển thành AIDS cũng khá nhỏ (Ledergerber 2004). Virus đa kháng có khả năng nhân bản kém hơn và có lẽ độc lực cũng kém hơn (Prado 2005). Hơn nữa, khoa học luôn tiến bộ. Các nhóm thuốc mới sẽ xuất hiện. Do đó với virus đa kháng, đơn giản là phải kiên nhẫn!

Cho tới nay, đối với nhiều bệnh nhân chúng ta phải chấp nhận từ bỏ mục tiêu ức chế virus xuống dưới ngưỡng phát hiện – đặc biệt nếu tuân thủ tốt, đáp ứng với phác đồ tăng cường đôi khi cũng chỉ là nhiều tác dụng phụ hơn. Nhiều lúc phải tạm nghỉ và chờ các thuốc mới. Nếu được, các bệnh nhân đó nên điều trị tại các trung tâm lớn, để có các thuốc mới, và nhiều kinh nghiệm với phác đồ cứu cánh. Không nên dùng thêm chỉ 1 thuốc mới – cần phối hợp càng nhiều thuốc còn tác dụng càng tốt.

Thường phải mất hàng năm mới có thể tiến triển từ thất bại về virus đến thất bại về miễn dịch và thất bại về lâm sàng (xem thêm “Nguyên tắc điều trị”).

Cần lưu ý rằng các bệnh nhân đa kháng phải được theo dõi và khám cẩn thận, thường xuyên (hàng tháng) – một việc đôi khi bị quên lãng khi mãi thảo luận về kết quả xét nghiệm máu và kháng thuốc. Không được bỏ qua các triệu chứng như sụt cân, các triệu chứng B, nấm họng, bạch sản lông (OHL) và các suy giảm về nhận thức...

Dưới đây xin thảo luận một số chiến lược điều trị cứu cánh có hứa hẹn (dùng đơn độc hoặc phối hợp):

- Cứu cánh bằng lopinavir/r, tipranavir/r, darunavir/r và T-20
- Phác đồ PI kép
- Mega-HAART, có hoặc không ngắt đoạn điều trị
- NNRTI “tăng nhạy cảm”
- Tái sử dụng thuốc cũ
- Chờ đợi và thậm chí là gián lược ART
- Các thuốc đang thực nghiệm

## Cứu cánh bằng lopinavir/r, tipranavir/r, darunavir/r và T-20

Các boosted PI lopinavir/r (Kaletra™), tipranavir (Aptivus™) và darunavir (Prezista™) đã cải thiện đáng kể phác đồ cứu cánh. Hàng rào kháng thuốc của các thuốc đó rất cao do đó tỷ lệ đáp ứng khá tốt cho dù có nhiều đột biến kháng thuốc PI. Mặc dù rối loạn mỡ máu vẫn là một vấn đề, 3 thuốc đó vẫn có giá trị trong phác đồ cứu cánh và nên được dùng sau khi thất bại với PI thứ nhất.

**Lopinavir/r:** vào năm 2001 đã là thuốc cứu cánh quan trọng đầu tiên. Cần ít nhất 5-7 đột biến PI mới có thể làm LPV/r thất bại (Kempf 2001, Masquelier 2002). Ở 70 bệnh nhân thất bại phác đồ có PI, VL giảm 1,4 log chỉ sau 2 tuần thay thế PI đó bằng LPV/r (Benson 2002). Tuy nhiên, 2 nghiên cứu ngẫu nhiên lớn cho thấy hiệu quả của LPV/r lên virus kháng PI cũng chỉ khá hơn chút ít so với các boosted PI như atazanavir/r và fosamprenavir/r – sự khác biệt về virus học chỉ khác nhau giữa các bệnh nhân có nhiều đột biến kháng PI (Elston 2004, Johnson 2006).

Ngày	(HA)ART	CD4+ T-cells	VL
Mar 1993	AZT (sau đó + ddC)	320	N/A
May 1996	AZT+3TC+SQV	97	N/A
Feb 1997	d4T+3TC+IDV	198	126,500
Aug 1997	d4T+3TC+NFV	165	39,500
Mar 1998	d4T+ddI+SQV/RTV+HU	262	166,000
Sep 1998		238	44,000
Jul 2000	AZT+3TC+NVP+LPV/r	210	186,000
Oct 2000		385	< 50
Oct 2004		569	< 50

*Lưu ý đáp ứng không tốt với phác đồ mới sau khi PI đầu tiên thất bại; ức chế virus không hoàn toàn trong hơn 2 năm mà CD4 vẫn ổn định; và một đáp ứng bền vững với LPV/r – sau hơn 4 năm điều trị PI không tối ưu! Tăng nhạy cảm NNRTI cũng có thể gặp ở ca này (xem dưới). Khi chuyển sang LPV/r, bệnh nhân có kháng thuốc kiểu gen lẫn kiểu hình với nhiều nuke và PI.*

**Tipranavir/r:** Trong các nghiên cứu RESIST, 1,483 bệnh nhân có tiền sử điều trị phức tạp đã được uống OBT (phác đồ nền tối ưu) với hoặc tipranavir/r hoặc một boosted PI so sánh (Hicks 2006). Các bệnh nhân có VL ít nhất 1000 bản sao/ml và ít nhất 1 đột biến PI chính. Sau 48 tuần, nhánh TPV/r có đáp ứng về virus và miễn dịch vượt trội so với các nhánh PI so sánh. Tuy nhiên, sự khác biệt xảy ra cũng bởi một số bệnh nhân đã từng uống LPV/r. Đối với các bệnh nhân chưa từng uống LPV/r, không thấy có sự khác biệt giữa TPV/r và LPV/r. Nói cách khác, nếu LPV/r vẫn hiệu quả thì TPV/r không tốt hơn là bao, nhưng nếu đã dùng LPV/r thì TPV/r vẫn tốt.

**Darunavir/r:** 2 nghiên cứu pha IIb POWER-1 (Europe) và -2 (USA) đã dẫn tới cấp phép cho thuốc ở Mỹ. Có gần 600 bệnh nhân đã từng điều trị nhiều thuốc được nghiên cứu. Ở nhóm bệnh nhân điều trị 600/100 mg darunavir/r bid, 46% vẫn đạt VL dưới 50 bản sao/ml sau 48 tuần – tốt hơn hẳn so với nhóm chứng PI (10%) và đây là một kết quả chưa từng gặp ở nhóm bệnh nhân còn rất ít lựa chọn thuốc. Đã có 11 đợt biến được mô tả, và nếu có trên 3 đợt biến, hiệu quả của thuốc sẽ giảm đáng kể (De Meyer 2006).

Với 3 PI đó, điều rõ ràng là thành công của phác đồ sẽ lớn hơn khi số thuốc có hiệu lực được dùng nhiều hơn. Trong nghiên cứu RESIST và POWER, tỷ lệ bệnh nhân đạt VL dưới ngưỡng phát hiện đã tăng lên khi T-20 được dùng phối hợp với tipranavir hoặc darunavir (Lazzarin 2006, Hicks 2006). Do đó, nếu định dùng tipranavir hoặc darunavir thì nên thêm T-20.

### **Phác đồ cứu cánh PI kép**

Không chỉ LPV mà các PI khác cũng được tăng cường bằng liều thấp ritonavir. Sự xuất hiện của các thuốc mới khiến chiến lược PI kép đã mất một phần chỗ đứng. Tuy vậy, chiến lược này vẫn quan trọng trong những trường hợp etravirin, maraviroc or raltegravir chưa được phổ biến rộng rãi.

**Lopinavir/r + saquinavir/r:** dữ kiện in vitro cho thấy có tác dụng hợp đồng giữa các thuốc này (Molla 2002). Có vẻ không thấy tương tác bất lợi giữa SQV và lopinavir/r (Ribera 2004). Trong nghiên cứu LopSaq (Staszewski 2004), do nhiều lý do (kháng thuốc, độc tính), 128 bệnh nhân có tiền sử điều trị nhiều thuốc đã được dùng phác đồ không nuke gồm lopinavir/r (400/100 mg bid) + saquinavir (1,000 mg bid). Sau 48 tuần, 61% đạt VL dưới 40 bản sao/ml. Tuy nhiên đáp ứng của những bệnh nhân có nhiều đợt biến PI và CD4 thấp đều tồi (Staszewski 2006).

**Atazanavir/r + saquinavir/r:** khi phối hợp 300 mg atazanavir, 100 mg ritonavir và 1,600 mg saquinavir, không chỉ nồng độ tối thiểu mà nồng độ nội bào của SQV được tăng đáng kể (Boffito 2004, Ford 2006). Trong nghiên cứu ATSAQ (Rottmann 2004), 40 bệnh nhân đã từng điều trị nhiều thuốc đã được dùng một phác đồ không nuke gồm 300 mg atazanavir, 100 mg ritonavir và 2 x 1,000 mg saquinavir. Sau 32 tuần, 85% bệnh nhân đạt VL dưới 400 bản sao/ml.

Ba nghiên cứu khác đang được tiến hành. Mặc dù nồng độ SQV được tăng lên nhờ ATV, vẫn phải có ritonavir. Phối hợp không tăng cường cũng khá yếu (Haas 2003, Johnson 2005).

**Saquinavir/r + fosamprenavir:** là một trong những phối hợp PI đầu tiên (Eron 2001) và vẫn có ích do đặc điểm kháng thuốc của 2 thuốc trùng nhau 1 phần. Fosamprenavir làm giảm chút ít nồng độ saquinavir nhưng có thể được bù bằng tăng liều ritonavirlên 200 mg bid (Boffito 2004).

**Lopinavir/r + indinavir:** có tác dụng hợp đồng in vitro. Phối hợp này đã được thử nghiệm với nhiều liều indinavir (Staszewski 2003, Isaac 2004). Do tính dung nạp và do có nhiều phác đồ cứu cánh khác, indinavir ngày càng ít được dùng. Tuy nhiên dữ kiện không hoàn toàn rõ ràng và số ca ít. Có lẽ cần tăng thêm liều ritonavir và nên áp dụng TDM (theo dõi nồng độ thuốc vì mục đích điều trị). Indinavir và lopinavir không cần chỉnh liều.

**Các phối hợp 2 PI khác:** Các nghiên cứu thử nghiệm cho thấy có tương tác có lợi giữa atazanavir và fosamprenavir (Khanlou 2006, Zilly 2005). Điều này cũng áp dụng với lopinavir + atazanavir (Langmann 2005), phối hợp này đang được nghiên cứu LORAN đánh giá.

**Một số phối hợp PI kép khác không tốt:** phối hợp ATV và IDV cần tránh do cả 2 thuốc đều gây tăng bilirubin máu. Phối hợp LPV/r và NFV sẽ gây ỉa chảy nặng, và nồng độ LPV còn bị giảm (Klein 2003). Phối hợp indinavir and nelfinavir cũng tương đối yếu (Riddler 2003).

Tipranavir cũng có tương tác không thuận lợi với các PI khác. Nồng độ của lopinavir, saquinavir và amprenavir đều giảm rõ rệt (Walmsley 2004). Thậm chí phối hợp lopinavir/r + fosamprenavir, cho dù có đặc điểm kháng thuốc rất hứa hẹn, cũng có dữ liệu dược động học không thuận lợi, có thể nồng độ cả hai thuốc đều bị giảm do những tương tác phức tạp (Mauss 2002, Kashuba 2005). Tăng liều ritonavir cũng không đem lại thay đổi gì (Mauss 2004, Taburet 2004).

Phối hợp PI kép không phải dành cho điều trị thường quy. Phối hợp 2 PI chỉ nên dùng cho những bệnh nhân có tác dụng phụ của NRTI (độc tính ty thể) và cần được theo dõi bởi các bác sỹ có kinh nghiệm với khả năng tiếp cận TDM (theo dõi nồng độ thuốc vì mục đích điều trị) để có thể chỉnh liều nếu cần.



<b>Bảng 9.2: Các phối hợp 2 PI có đủ dữ kiện ủng hộ</b>		
<b>Phối hợp</b>	<b>Liều hàng ngày/bình luận</b>	<b>Nguồn</b>
<b><i>Thuận lợi hơn</i></b>		
Lopinavir/r + saquinavir	800/200/2,000	Staszewski 2006
Atazanavir/r + saquinavir	300/200/2,000	Boffito 2004 + 2006
Lopinavir/r + atazanavir	800/200/300	Langmann 2005
Saquinavir/r + fosamprenavir	2,000/200/1,400 bid	Boffito 2004
Lopinavir/r + indinavir	800/200/1,600 bid	Staszewski 2003
<b><i>Kém thuận lợi hơn</i></b>		
Lopinavir/r + fosamprenavir	Được động học kém	Kashuba 2005
Atazanavir + saquinavir	Hiệu lực kém	Johnson 2005
Tipranavir + LPV/APV/SQV	Được động học kém	Walmsley 2004
Lopinavir/r + nelfinavir	Được động học kém, ỉa chảy	Klein 2003
Atazanavir + indinavir	Tăng bilirubin	
Indinavir + nelfinavir	Hiệu lực kém	Riddler 2002

### **Mega-HAART có hoặc không kèm theo ngắt đoạn điều trị**

Các phối hợp tăng cường với hơn 5 thuốc – được gọi là “mega”- hoặc “giga”-HAART - có thể rất hiệu quả. Tuy nhiên, chỉ những bệnh nhân có động lực điều trị và được thông tin kỹ mới nên dùng phác đồ mega-HAART. Cần nhớ rằng tương tác thuốc là rất khó dự đoán ở những phác đồ như vậy. Mega-HAART có lẽ sẽ kém quan trọng hơn khi có các thuốc và nhóm thuốc mới.

Như vậy, liệu ngắt đoạn điều trị có đem lại lợi ích gì không? Trong nghiên cứu GIGHAART, 68 bệnh nhân có tiền sử điều trị phức tạp được chia ngẫu nhiên thành nhóm có ngắt đoạn điều trị 8 tuần hoặc không (Katlama 2004). Tất cả 68 bệnh nhân đều được chuyển sang phác đồ 7-8 thuốc: 3-4 NRTI, hydroxyurea, 1 NNRTI và 3 PIs. Ở nhóm có ngắt đoạn điều trị, hiệu quả sau 24 tuần có tốt hơn rõ rệt, và VL giảm 1.08 log so với 0.29 log. Số CD4 tăng cũng nhiều hơn. Các hiệu quả này vẫn tồn tại sau tuần 48 mặc dù không ấn tượng bằng.

Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu GIGHAART vẫn còn nhiều câu hỏi chưa giải đáp và ngày nay càng có nhiều nghiên cứu cho thấy ngắt đoạn điều trị lại đem lại những hậu quả không có lợi. Trong nghiên cứu CPRC064, bệnh nhân được ngắt đoạn điều trị trong 4 tháng trước khi dùng phác đồ cứu cánh, và không thấy có sự khác biệt giữa bệnh nhân có ngắt đoạn điều trị và bệnh nhân không ngắt đoạn điều trị (Lawrence 2003). Điều đáng nói là bệnh nhân ngắt đoạn điều trị không chỉ có CD4 tồi hơn mà còn có nhiều biểu hiện lâm sàng nặng hơn.

Các nghiên cứu ngẫu nhiên khác đã không thấy có bất cứ lợi ích nào về virus học của chiến lược ngắt đoạn điều trị trước khi bắt đầu phác đồ cứu cánh (Haubrich 2003, Ruiz 2003,

Beatty 2006, Benson 2006), do đó chiến lược này chưa thể được khuyến cáo trong thời điểm hiện tại (xem “Ngắt đoạn điều trị”).

### **Tăng nhạy cảm với NNRTI (hypersensitivity)**

Các bệnh nhân đã dùng nhiều thuốc nhưng chưa từng dùng NNRTI thường đáp ứng rất tốt với các phác đồ cứu cánh chứa NNRTI. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên nhỏ tiến hành ở 56 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có VL dưới 200 bản sao/ml sau 36 tuần đã tăng từ 22% lên 52% nếu NVP được dùng thêm vào phác đồ chứa 2 NRTI mới và nelfinavir (Jensen-Fangel 2001). Trong nghiên cứu ACTG 359, thêm delavirdine vào một phác đồ có PI mới làm tăng tỷ lệ đáp ứng virus từ 18% lên 40% (Gulick 2002). Hiện tượng “tăng nhạy cảm với NNRTI” có thể là căn nguyên của hiện tượng này. Các chủng virus được coi là tăng nhạy cảm nếu IC50 (50% nồng độ ức chế tối thiểu) của thuốc thấp hơn so với chủng hoang dại. Tăng nhạy cảm với NNRTI được mô tả lần đầu vào tháng 1/2000 (Whitcomb 2000) và bản chất sinh hóa của hiện tượng này vẫn còn đang được tranh cãi (Delgrado 2005), nó rất ít xảy ra với các NRTI nhưng rất thường gặp với các NNRTI, đặc biệt đối với các virus đã có đột biến kháng NRTI.

Một số nghiên cứu tiến cứu đã mô tả hiện tượng này kỹ hơn (Albrecht 2001, Haubrich 2002, Katzenstein 2002, Mellors 2002). Khi phân tích trên 17000 mẫu máu, tỷ lệ tăng nhạy cảm ở bệnh nhân chưa từng điều trị NRTI đối với efavirenz và nevirapine là 9% và 11%, nhưng ở bệnh nhân đã từng điều trị NRTI, tỷ lệ đó là 26% và 21% (Whitcomb 2002). Các đột biến ở các codon 215, 208 và 118 là có liên quan tới hiện tượng tăng nhạy cảm NNRTI (Shulman 2004).

Cũng có một số bằng chứng cho thấy bệnh nhân tăng nhạy cảm NNRTI có đáp ứng điều trị tốt hơn. Trong số 177 bệnh nhân đã từng điều trị nhiều thuốc (nhưng chưa bao giờ điều trị NNRTI), 29% có giảm IC50 với một hoặc vài NNRTI (Haubrich 2002). Trong số 109 bệnh nhân uống phác đồ chứa NNRTI, VL của những bệnh nhân có tăng nhạy cảm giảm thấp hơn rõ rệt sau 12 tháng và CD4 tăng cũng tốt hơn.

Khả năng nhân bản không quan trọng ở đây (Schulman 2006). Cho dù cơ chế phân tử của hiện tượng này còn chưa rõ, hiệu quả vẫn rõ: bệnh nhân có đột biến NRTI và không kháng với NNRTI cần được điều trị NNRTI trong phác đồ mới nếu được.

## **Tái sử dụng các thuốc cũ**

Đôi khi có thể dùng lại các thuốc đã được dùng trong quá khứ, ví dụ như trong nghiên cứu Jaguar (Molina 2003). 168 bệnh nhân có VL trên 1000 bản sao/ml và trung bình 4 đợt biến NRTI đang điều trị HAART ổn định được thêm dDI hoặc giả dược. VL giảm đi 0.6 log sau 4 tuần. 68% số bệnh nhân đã từng uống dDI trong quá khứ và ở những bệnh nhân đó, VL vẫn giảm tới 0.48 log.

Các phác đồ cứu cánh không chỉ cần càng nhiều thuốc mới càng tốt, mà cũng cần chứa những thuốc khiến virus giữ được những đợt biến có khả năng ức chế virus nhân bản. Do đó, hoàn toàn có lý do để duy trì M184V bằng cách tiếp tục 3TC hoặc FTC (xem dưới và chương kháng thuốc).

## **“Đợi và theo dõi” hoặc thậm chí gián lược ART**

Đôi khi ngay cả phác đồ cứu cánh mạnh nhất cũng không có hiệu quả. VL không thể bị ức chế xuống dưới ngưỡng phát hiện cho dù đã dùng cả T-20 và darunavir cũng như các thuốc khác. Với những bệnh nhân đó nên làm gì? Câu trả lời là: cứ tiếp tục chùng nào bệnh nhân còn dung nạp được phác đồ! Các virus đa kháng thường kém độc hơn chủng hoang dại, ít nhất là trong một thời gian nhất định. Một thuốc như 3TC vẫn còn tác động có lợi lên VL cho dù có đợt biến M184V. Trong một nghiên cứu nhỏ, 6 bệnh nhân mang virus đa kháng khi ngừng 3TC thì VL tăng 0.6 log (Campbell 2005).

Do vậy, không nên ngừng hoàn toàn HAART ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có nguy cơ mắc nhiễm trùng cơ hội. Trên thực tế, cần làm mọi thứ có thể để ít nhất là kiểm soát virus phần nào. “Chờ đợi” với phác đồ kém tối ưu vẫn là một chiến lược có giá trị cho tới khi có thuốc mới. Trong những trường hợp đó, HAART không tối ưu còn hơn là không điều trị gì, và ức chế một phần virus vẫn tốt hơn là không. Bệnh nhân vẫn hưởng lợi cho dù VL chỉ giảm một chút (Deeks 2000). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, các bệnh nhân có VL trên 2500 bản sao/ml được ngừng hoàn toàn HAART hoặc vẫn tiếp tục phác đồ hiện dùng trong 12 tuần. Kết quả cho thấy CD4 vẫn tốt hơn ở nhóm tiếp tục điều trị - CD4 chỉ giảm 15 tế bào ở nhóm này so với 128 tế bào ở nhóm ngừng điều trị (Deeks 2001). Trong một nghiên cứu thuần tập lớn, CD4 không giảm chùng nào VL vẫn dưới 10000 bản sao/ml hoặc ít nhất là 1.5 log dưới điểm nền của từng bệnh nhân (Lederberger 2004).

Một câu hỏi quan trọng là cần tiếp tục phác đồ mạnh đến mức nào trong thời gian chờ đợi. Một số thuốc hiện nhiên có thể ngừng. Các NNRTI như NVP hay EFV có thể ngừng nếu đã

có đột biến kháng thuốc, do khả năng nhân bản không chịu tác động của các đột biến NNRTI (Piketty 2004) và ngừng NNRTI có thể tránh được thêm các đột biến NNRTI mới; các đột biến này có khả năng làm giảm hiệu quả của các NNRTI thế hệ hai như etravirine.

Sau khi có kết quả của một số nghiên cứu thử nghiệm, điều này cũng đúng khi loại bỏ các PI do đột biến. 18 bệnh nhân với VL vẫn cao cho dù đã điều trị hơn 6 tháng bằng HAART (tuân thủ tốt, hiệu lực thuốc tốt) đã được loại bỏ PI khỏi phác đồ trong khi vẫn tiếp tục các NRTI (Deeks 2005). Trong vòng 2 tuần đầu, không bệnh nhân nào có VL tăng quá 0,5 log, và thậm chí sau 16 tuần, không thấy VL tăng thêm ở đa số bệnh nhân (chỉ 5/18 bệnh nhân có VL tăng giữa 0,5 và 1 log; ở các bệnh nhân khác VL không tăng thêm, thậm chí còn giảm). Một số bệnh nhân có giảm CD4 nhưng cũng không nhiều. Lặp lại xét nghiệm kháng thuốc cho thấy đột biến PI tồn tại ở mọi bệnh nhân trong 12 tuần đầu cho dù không uống PI. Một nghiên cứu hồi cứu khác trên trẻ nhiễm HIV cũng ngừng PI nhưng tiếp tục NRTI và thấy rằng VL chỉ tăng trong sau thời gian dài (LeGrand 2005).

Kết quả của một bệnh nhân đạt thành công với cách làm này được mô tả trong bảng 9.3. Xét nghiệm kháng thuốc cho thấy không có sự thay đổi ở virus đa kháng. Cách “chờ đợi và theo dõi” với phác đồ nuke đơn giản trở nên khả thi ở một số bệnh nhân trong một khoảng thời gian nhất định. Lý do của hiện tượng này vẫn chưa được hiểu hết. Nếu chỉ dùng PI thì sẽ không có hiện tượng này – trong 5/5 bệnh nhân mà chỉ ngừng NRTI (giữ lại PI), VL tăng nhanh chóng (Deeks 2005).

<b>Bảng 9.3: Ví dụ về “theo dõi và chờ đợi” đã thành công trong hơn 3 năm</b>			
<b>Ngày</b>	<b>(HA)ART</b>	<b>CD4+ T</b>	<b>VL</b>
Cho tới 1997	AZT, AZT+ddC, AZT+ddl	40 (nadir)	107.000
Mar 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259.000
Oct 97	d4T+3TC+SQV+NFV	211	67.000
Jun 98	d4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1.200
Jan 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1.030
Mar 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3.350
Sep 02	d4T+ddl+3TC+NVP+LPV/r	283	5.000
Nov 02*		348	7.600
Jan 03		315	16.400
Feb 03	AZT+3TC+ABC	379	6.640
May 03		241	2.400
Dec 04	AZT+3TC+ABC+TDF**	298	4.200
Jan 06		323	5.800

\* xét nghiệm kháng thuốc cho thấy có 20 đột biến, kháng lại mọi thuốc được thử nghiệm. Bệnh nhân tuân thủ tốt và nồng độ huyết tương của thuốc luôn đủ.

\*\* Thêm TDF do bệnh nhân có viêm gan mạn tính.

Một nghiên cứu ở Italia lại áp dụng một cách khác (Castagna 2004). Nghiên cứu này thu nạp 50 bệnh nhân với VL ít nhất 1000 bản sao/ml đang điều trị phác đồ chứa 3TC, có đột biến M184V và CD4 ít nhất 500 tế bào/ $\mu$ l. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: ngừng toàn bộ các thuốc hoặc tiếp tục 3TC. Lý do: đột biến M184V giảm khả năng nhân bản của HIV. Kết quả là bệnh nhân tiếp tục 3TC có lượng tăng VL thấp hơn (0.6 so với 1.2 logs) và lượng CD4 giảm đi ít hơn (73 so với 153/ $\mu$ l) sau 24 tuần. Đột biến M184V vẫn tồn tại ở mọi bệnh nhân tiếp tục 3TC và không có thêm đột biến mới. Ngược lại, các bệnh nhân ngừng hết thuốc đều có virus chuyển ngược lại chủng hoang dại. Hiệu quả của 3TC còn được duy trì tới 144 tuần (Castagna 2007).

Do số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu cho tới nay còn ít nên vẫn còn nhiều câu hỏi được đặt ra. Câu hỏi chính là chiến lược đó áp dụng cho những bệnh nhân nào và có thể thành công trong bao lâu. Nên theo dõi CD4 thường xuyên hơn. Nếu chiến lược này được các nghiên cứu lớn hơn khẳng định thì đây sẽ là một chiến lược rất hấp dẫn. Ngoài việc dung nạp tốt hơn và liều dùng đơn giản hơn, chỉ sử dụng các nuke có thêm lợi điểm là không gây áp lực chọn lọc tạo thêm các đột biến PI hay NNRTI, và do đó các thuốc mới sẽ không bị ảnh hưởng.

### **Các thuốc “cứu cánh” mới**

Các thuốc ức chế integrase cũng như đối vận CCR5, ức chế gắn hoặc ức chế trưởng thành là các nhóm thuốc mới đã được chứng minh là có tác dụng làm giảm VL ở bệnh nhân HIV.

Ngoài ra các NRTI mới và NNRTI thế hệ 2 như SPD-754, etravirine hay rilpivirine cũng đã được phát triển khá sâu (xem “HAART 2007/2008”). Trong năm 2007, ba chương trình tiếp cận mở rộng đã được triển khai với etravirine (một NNRTI thế hệ hai), raltegravir (một thuốc ức chế integrase) và maraviroc (thuốc đối kháng R5). Các thuốc khác đang được thử nghiệm pha III.

Các bệnh nhân có virus đa kháng nên được tham gia các nghiên cứu đó. Tuy nhiên, vấn đề là bệnh nhân chỉ được tham gia hoặc nghiên cứu, hoặc chương trình tiếp cận mở rộng. Ngoại lệ là khi có phối hợp giữa các hãng thuốc, do các hãng chỉ thử nghiệm thuốc mới với các thuốc đã cấp phép. Lý tưởng nhất là có ít nhất hai thuốc mới còn tác dụng trong phác đồ cứu cánh.

### **Hướng dẫn thực hành điều trị virus đa kháng**

1. Câu hỏi đầu tiên: bệnh nhân đã dùng những phác đồ gì, mức độ thành công bao nhiêu và trong bao lâu?
2. chọn càng nhiều thuốc còn hiệu lực càng tốt!
3. Đừng đợi quá lâu để chuyển phác đồ để tránh tạo cho virus khả năng hình thành đột biến mới – VL càng cao lúc chuyển phác đồ, khả năng thành công càng thấp.
4. Dùng lopinavir/r, tipranavir/r hoặc darunavir/r! Cần nhắc dùng thêm T-20.
5. Bệnh nhân đã bao giờ uống NNRTI? Nếu chưa, đây là thời gian hợp lý! Nếu đã uống và có đột biến kháng NNRTI: ngừng ngay NNRTI!
6. Đừng đòi hỏi quá nhiều ở bệnh nhân! Không phải ai cũng dùng được mega-HAART.
7. Không bao giờ dùng ngay lập tức một thuốc mới – nếu tình trạng bệnh nhân và CD4 cho phép, chờ thêm một thuốc mới nữa
8. Cố gắng đưa bệnh nhân vào các chương trình tiếp cận mở rộng (maraviroc, etravirine, raltegravir) hoặc đưa bệnh nhân đến các trung tâm lớn
9. Động viên bệnh nhân! Các phác đồ mới sẽ chóng xuất hiện. Có thể áp dụng “theo dõi và chờ đợi”.
10. Không để virus quay ngược lại chủng hoang dại – thậm chí một phác đồ “thất bại” cũng nên được dùng tiếp nếu chưa có các lựa chọn khác.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345:398-407. <http://amedeo.com/lit.php?id=11496850>
2. Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16759047>
3. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *JID* 2002; 185:599-607. <http://amedeo.com/lit.php?id=11865416>
4. Benson CA, Vaia F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006; 194: 1309-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=17041858>
5. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004; 37:1376-1384. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483467>
6. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS* 2004; 18:1291-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362661>
7. Boffito M, Maitland D, Dickinson L, et al. Pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir and atazanavir when combined once daily in HIV Type 1-infected individuals administered different atazanavir doses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 749-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=16910830>
8. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:236-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=15983922>
9. Castagna A, Danise A, Carini E, et al. E-184V. Pilot study to evaluate immunological response to lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1 infected subjects, harbouring the M184V mutation. Abstract WeOrB1286, 15th Int Conf AIDS 2004, Bangkok.

## ***Khi nào ngừng HAART***

### ***Tổng quan về ngắt đoạn điều trị***

*Christian Hoffmann và Fiona Mulcahy*

Trong những năm vừa qua, chưa có chủ đề nào về HIV lại có nhiều tranh luận “nóng” như ngắt đoạn điều trị. Tuy nhiên trong khi thảo luận về nguy cơ (AIDS, kháng thuốc) hoặc ruồng bỏ (giảm độc tính và chi phí) của chiến lược này, rất nhiều vấn đề còn gây lúng túng. Cần phải làm rõ sự khác biệt giữa ngắt đoạn điều trị có kiểm soát (STI) do bác sĩ chủ động và “nghe thuốc” không kiểm soát mà bệnh nhân tự chọn. Lý do ngắt đoạn điều trị có thể rất khác nhau.

- Do bệnh nhân yêu cầu
- Tăng tính tuân thủ và vấn đề tâm lý (không còn “án tử hình” nữa)
- Giảm độc tính lâu dài
- Lý do về miễn dịch
- Để thực hiện chiến lược cứu cánh

Rất nhiều đợt ngừng điều trị xảy ra mà bác sĩ không biết. Ngừng điều trị là một thành phần quan trọng của điều trị ARV và nó xảy ra cho dù bác sĩ có đồng ý hay không. Không chấp nhận nó là xa rời thực tế điều trị. Chương này cung cấp tổng quan các kiến thức về ngắt đoạn điều trị và chỉ tập trung vào bệnh nhân nhiễm HIV mạn tính (với bệnh nhân nhiễm HIV cấp tính xin xem chương tương ứng).

### **VL và CD4 trong thời gian ngừng điều trị**

Hầu như mọi bệnh nhân ngừng điều trị đều có hiện tượng “phục hồi” của VL trong vòng vài tuần, thậm chí cả những bệnh nhân đã có VL dưới ngưỡng phát hiện trong vài năm (Davey 1999, Chun 2000). Thường VL tăng trở lại trên mức phát hiện trong vòng 10-20 ngày (Davey 1999, Harrigan 1999, Garcia 1999), và thời gian để VL tăng gấp đôi là 1.6-2.0 ngày. VL trong các khoang như DNT, tinh dịch và dịch âm đạo cũng thay đổi song song với VL trong huyết tương (Garcia 1999, Neumann 1999). Bệnh nhân cần được tư vấn rằng nguy cơ truyền HIV sẽ tăng lên.

Thường thì ban đầu có hiện tượng tăng vọt của VL (De Jong 1997, Birk 2001), và sau một vài tuần VL đạt mức nguyên thủy trước điều trị (Hatano 2000). Virus mới được tạo ra này

không phải là từ các nguồn chứa tiềm tàng mà phải từ các quần thể tế bào khác mới có thể sinh ra virus với tốc độ nhanh như vậy (Chun 2000, Ho 2000, Imamichi 2001).

Ngắt đoạn điều trị có thể đem tới những hậu quả nghiêm trọng về miễn dịch. Thường thì CD4 giảm nhanh xuống mức trước điều trị. Thành tựu do HAART đem lại sẽ nhanh chóng mất đi. Quá trình giảm CD4 diễn ra theo 2 pha và lượng giảm nhanh nhất là trong những tháng đầu (Fagard 2005, Wit 2005, Skiest 2006). Lượng CD4 mất đi rất khác nhau tùy từng bệnh nhân nhưng có thể đạt mức 200 hoặc 300/ $\mu$ l chỉ trong vài tuần. CD4 tăng càng nhanh và càng cao khi điều trị HAART thì giảm càng nhanh khi ngừng HAART (Tebas 2002). Số CD4 thấp nhất cũng quan trọng. Số này càng thấp, CD4 giảm càng nhanh (Maggiolo 2004, Skiest 2006). Tuổi cũng là yếu tố quan trọng – bệnh nhân càng cao tuổi, suy giảm miễn dịch diễn ra càng nhanh. Số CD4 mất đi không dễ lấy lại được nhanh chóng. Trong một nghiên cứu tiên cứu, chúng tôi thấy bệnh nhân ngắt đoạn điều trị có những yếu tố rõ ràng. Sau 18 tháng theo dõi, số CD4 ở bệnh nhân ngừng điều trị thấp hơn bệnh nhân đối chứng tới 120 tế bào/ $\mu$ l (Wolf 2005).

### **Các nguy cơ: kháng thuốc, các vấn đề về lâm sàng, AIDS**

Luôn dự đoán được sẽ có virus kháng thuốc mỗi khi virus nhân bản trong môi trường nồng độ thuốc không đủ, và qua đó các đột biến kháng thuốc có ưu thế chọn lọc so với virus hoang dại. Kết quả là kháng thuốc có thể xuất hiện trong cả pha loại bỏ thuốc (virus tăng nhân bản khi nồng độ thuốc thấp) và pha tái trị (virus vẫn nhân bản cho dù nồng độ thuốc đã đủ).

Tuy nhiên, nếu chỉ ngừng 1 lần, điều này cũng không quá đáng ngại theo như nghiên cứu COMET năm 1999 của Pháp, nghiên cứu đầu tiên về ngắt đoạn điều trị (Neumann 1999). Nhưng cũng không thể chắc chắn là ngừng thuốc không dẫn đến hình thành chủng kháng thuốc, chỉ là vấn đề thời gian. Các mô hình toán học cho thấy nguy cơ kháng thuốc không phải là thấp, đặc biệt nếu VL tăng tới mức cao (Dorman 2000, Bonhoeffer 2000).

Nguy cơ kháng thuốc tăng lên khi có các đợt ngắt đoạn điều trị lặp lại. Trong một vài nghiên cứu, điều này dẫn tới kháng thuốc của NNRTI hoặc 3TC (Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002, Ruiz 2005). Nguy cơ kháng thuốc đặc biệt cao trong các chiến lược ngừng/tái trị xen kẽ theo khoảng thời gian cố định (xem dưới).

Bảng 10.1 mô tả ví dụ về một bệnh nhân đang có diễn biến lâm sàng tốt rồi ngừng điều trị. Có lẽ việc ngừng rồi điều trị lại dẫn tới kháng thuốc ở ca này.



VL tăng mạnh có thể gây hội chứng retrovirus. Triệu chứng tương tự như nhiễm HIV cấp với biểu hiện hạch to, sốt, mệt mỏi suy nhược (Colven 2000, Kilby 2000, Zeller 2001, Ruiz 2004). Giảm tiểu cầu cũng đã được mô tả trong khi ngừng điều trị (Ananworanich 2003). Cần theo dõi công thức máu, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử giảm tiểu cầu. Cũng cần lưu ý các bệnh nhân đồng nhiễm HBV. Nếu ngừng 3TC, FTC hay TDF, HBV có thể bùng phát thành viêm gan nặng hoặc ác tính (Sellier 2004). Cần khám các bệnh nhân đó rất cẩn thận và theo dõi men gan mỗi 2 tuần.

Ngày	HAART/bàn luận	CD4	Viral load
Jun 97	AZT+3TC+SQV	288	67.000
Oct 99	Ngừng HAART, bệnh nhân thấy ổn	540	< 50
Dec 99	Chẩn đoán cường giáp tự miễn	400	63.000
Jan 00	AZT+3TC+NVP (+ carbimazole)	260	74.000
Feb 00	Chẩn đoán thiếu máu (Hb 7.3 g/dl) Lại ngừng HAART	347	1.500
Mar 00	d4T+3TC+NVP (+ carbimazole)		
Apr 00	Đột biến K103N, M184V	360	2.400

\* Trong giai đoạn ngừng điều trị thứ nhất, bệnh nhân mắc cường giáp tự miễn, và điều trị dẫn tới thiếu máu sau khi tái trị bằng HAART, do đó HAART lại bị ngừng lần thứ hai. Kết quả là có kháng thuốc với NNRTI và 3TC. Hiện tượng tự miễn trong khi ngừng điều trị ở bệnh nhân này chưa từng được mô tả.

Nguy cơ mắc AIDS có lẽ là thấp nếu chỉ ngừng 1 lần và tình trạng suy sụp miễn dịch chỉ nhẹ. Trong Nhóm thuần tập Thụy Sĩ, nguy cơ tiến triển thành AIDS không hề tăng (Taffe 2002). Trong số 133 bệnh nhân ngừng điều trị, chúng tôi không thấy tăng nguy cơ mắc AIDS sau 24 tháng khi so sánh với 262 bệnh nhân chứng ghép cặp (Wolf 2005). Tuy nhiên, gần như mọi bệnh nhân trong nghiên cứu này có tình trạng miễn dịch ổn định. Nguy cơ mắc AIDS có lẽ cao hơn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (Deeks 2001, Lawrence 2003). Nghiên cứu CPRC064 chia ngẫu nhiên 270 bệnh nhân mang virus đa kháng và suy giảm miễn dịch rõ (CD4 trung vị 144/ $\mu$ l) thành 2 nhóm: ngừng 4 tháng hoặc không ngừng điều trị trước khi chuyển sang phác đồ cứu cánh. Nghiên cứu này bị ngừng sớm do nguy cơ tiến triển thành AIDS tăng lên. Khi so sánh với nhóm không ngừng điều trị, nhóm ngừng điều trị có nhiều bệnh chỉ điểm AIDS hơn (17 so với 5). Khi phân tích đa biến, 2 yếu tố có giá trị dự báo tử vong hoặc tiến triển nặng là ngừng điều trị và CD4 tại thời điểm ngừng điều trị. Nguy cơ tăng thêm 1.4 lần với mỗi lần giảm 50 CD4, cho thấy bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có nguy cơ mắc AIDS rất cao trong các kỳ ngừng thuốc vài tháng. Không nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân này. Các dữ kiện từ nghiên cứu SMART cho thấy thậm chí ở mức CD4 cao hơn, ngừng điều trị vẫn gây ra AIDS (xem dưới).

## **STI do yêu cầu của bệnh nhân và để giảm độc tính của thuốc**

Ngắt đoạn điều trị có thể có những ưu điểm về tâm lý (Tuldra 2001). Chất lượng cuộc sống được cải thiện (Moreno 2003), và nhiều bệnh nhân được giải phóng khỏi sức nặng của điều trị liên tục “cả đời”. Bác sỹ cần nghiêm túc xem xét yêu cầu của bệnh nhân. Người ta thấy rằng khi bệnh nhân đã có mong muốn ngừng điều trị thì việc đó sớm muộn gì cũng sẽ xảy ra, do đó cần hướng những đợt ngắt đoạn điều trị đó dưới tầm kiểm soát. Tuy nhiên, lợi ích về tâm lý của ngắt đoạn điều trị chưa được khẳng định qua các nghiên cứu – còn quá ít nghiên cứu đề cập vấn đề này.

Tăng men gan hoặc lipid sẽ cải thiện nhanh sau khi ngừng điều trị (Hatano 2000, Wolf 2005). Chưa rõ liệu điều này có dẫn tới giảm nguy cơ bệnh tim mạch hay không. Trong nghiên cứu SMART, nguy cơ bệnh tim mạch và các biến chứng về chuyển hóa trong các đợt STI lại tăng (El Sadr 2006, xem dưới).

Thế còn rối loạn phân bố mỡ và độc tính ty thể? Ít nhất 2 nghiên cứu đã cho thấy sau vài tháng, DNA ty thể có thể tự tái sinh trong giai đoạn ngừng điều trị (Cote 2002, Mussini 2005). Ngược lại, các nghiên cứu khác không thấy tác dụng gì (Negredo 2006). Cũng chưa chứng minh được liệu biểu hiện rối loạn phân bố mỡ trên lâm sàng có cải thiện được hay không. Ít nhất thì các đợt ngắt đoạn điều trị ngăn không có tác dụng gì lên những thay đổi về hình thái bên ngoài của bệnh nhân (Hatano 2000). Cũng không đảm bảo được sự thoái lui của rối loạn phân bố mỡ sau khi ngừng điều trị thời gian dài; chúng tôi có một bệnh nhân được điều trị từ lúc chuyển đảo huyết thanh và đã có “bướu trâu” sau 1 năm rưỡi, và biểu hiện này không hề mất đi sau gần 5 năm ngừng điều trị. Tổng kết lại: cho dù ngắt đoạn điều trị về lý thuyết có thể giải quyết các độc tính lâu dài của HAART, chưa có dữ kiện thực tế nào chứng minh một cách có thuyết phục điều này.

## **STI – vì các lý do miễn dịch**

Ít có bệnh nhân nào nổi tiếng như một bệnh nhân nam đồng tính luyến ái nhiễm HIV cấp tính được điều trị tại một phòng khám tư ở Berlin vài năm trước. Bệnh nhân này có VL khoảng 80.000 bản sao/ml được điều trị HAART với didanosine, indinavir và hydroxyurea. Virus nhanh chóng giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện. Sau một vài vấn đề - và 2 đợt ngắt đoạn điều trị ngắn – HAART được ngừng hoàn toàn sau 176 ngày. Thật ngạc nhiên là ngay cả khi không có thuốc, VL vẫn dưới ngưỡng phát hiện trong hơn 5 năm. Mặc dù vẫn tìm thấy virus trong hạch, bệnh nhân này – được các chuyên gia gọi là bệnh nhân Berlin (Lisziewicz 1999)

– chứng tỏ khả năng kiểm soát virus lâu dài. Tại sao lại như vậy? Có phải là do bắt đầu điều trị sớm, do hydroxyurea hay do ngắt đoạn điều trị? Phải thừa nhận là cho đến nay chưa ai trả lời được. Cũng có thể có cách giải thích khác: có những yếu tố của bản thân bệnh nhân chưa được nghiên cứu đã ảnh hưởng tới diễn biến của bệnh – không phụ thuộc vào HAART, STI hay hydroxyurea. Tuy vậy, STI cũng đã được nghiên cứu kỹ ở những bệnh nhân nhiễm cấp (xem chương “Nhiễm HIV cấp tính”).

Các nỗ lực cải thiện đáp ứng miễn dịch đặc hiệu HIV bằng các đợt ngắt đoạn điều trị ở bệnh nhân nhiễm HIV mạn tính đều không thành công. Lý thuyết về “vacxin nội sinh” có vẻ hợp lý: những lần tăng thoáng qua của VL có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với HIV, đáp ứng này giảm đi khi virus bị ức chế bởi HAART.

Một số nghiên cứu thử nghiệm vào các năm 2000/2001 cho thấy các đợt ngắt đoạn kế tiếp nhau có vẻ kéo dài thời gian tới lúc virus hồi sinh hoặc giảm mức độ hồi sinh, và cùng với đó là những cải thiện về đáp ứng CD4 hoặc CD8 đặc hiệu với HIV (Haslett 2000, Garcia 2001, Lori 2000, Ortiz 1999, Pappasavvas 2000, Ruiz 2000). Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào có nhiều hơn 2-6 bệnh nhân, và không có nhóm chứng.

STI đã được thử nghiệm trong nghiên cứu SSITT ở Tây Ban Nha và Thụy Sĩ (Oxenius 2002, Fagard 2003): 133 bệnh nhân được theo dõi trong các chu kỳ 10 tuần, mỗi chu kỳ gồm 8 tuần HAART và 2 tuần ngừng điều trị. Sau đó, HAART được ngừng hẳn. Điều trị thành công (VL dưới 5.000 bản sao/ml khi không có HAART sau 52 tuần) gặp ở 21/99 bệnh nhân. Tuy nhiên, 5/21 bệnh nhân có VL thấp từ trước khi bắt đầu HAART. Điều quan trọng nhất là không có bệnh nhân nào trong số 32 bệnh nhân với VL trước HAART trên 60.000 bản sao/ml đạt được VL dưới 5.000 bản sao/ml. Mức nền VL chỉ bị hạ thấp ở một số bệnh nhân, thường là những bệnh nhân bản thân đã có VL ban đầu thấp. Khác với nhiễm virus cấp, cải thiện đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với HIV không xảy ra ở nhiễm HIV mạn tính. SSITT cho thấy ngắt đoạn điều trị chỉ vì lý do miễn dịch là không nên và thực sự lại nguy hiểm.

Ngoài ra, các thuốc điều hòa miễn dịch như hydroxyurea (Foli 2004), mycophenolat (Garcia 2004) hay steroids (Ulmer 2005) cũng được dùng để kéo dài thời gian ngắt đoạn điều trị. Các thuốc đó vẫn còn đang được thử nghiệm và chưa được áp dụng ngoài phạm vi các nghiên cứu.

## **STI trong chiến lược “cứu cánh” với virus đa kháng**

Ở phần lớn bệnh nhân mang virus đa kháng, khi ngừng điều trị virus sẽ chuyển ngược lại chủng hoang dại và mất các đột biến kháng thuốc. Do đó xét nghiệm kháng thuốc khi ngừng điều trị là điều không nên vì các đột biến sẽ biến mất khỏi máu sau 2 tuần ngừng thuốc (Devereux 1999). Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch mức độ vừa, sự chuyển đảo của virus xảy ra nhanh hơn và thường gặp hơn. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng và thời gian điều trị dài, sự chuyển đảo kéo dài hơn (Miller 2000, Izopet 2000), và sau một thời gian dài ngừng điều trị có thể sẽ không thấy sự chuyển đảo nữa (Halfon 2005). Giả sử ta nhìn được sự chuyển đổi thì: các đột biến PI sẽ biến mất đầu tiên, các đột biến NNRTI tồn tại lâu hơn do chúng rất ít ảnh hưởng tới khả năng nhân bản (Deeks 2001, Birk 2001). Người ta cho rằng các virus hoang dại sẽ lấn át các virus đột biến. Các phương pháp PCR đặc biệt vẫn có thể phát hiện lượng nhỏ các virus đột biến trong thời gian ngừng điều trị (STI) (Izopet 2000), và sau khi điều trị được bắt đầu lại, các đột biến lại nhanh chóng lấn át (Delaugerre 2001). Chỉ có một số ít ca được mô tả là đột biến bị loại bỏ hoàn toàn. Một ví dụ là một bệnh nhân ở Đức (Walter 2002): bệnh nhân này không thể ức chế được hoàn toàn virus cho dù đã dùng phác đồ HAART rất mạnh và sau đó quyết định ngừng điều trị. Trong 7 tháng ngừng điều trị, virus chuyển dần thành chủng hoang dại, và sau khi điều trị lại HAART (phác đồ này nếu theo kết quả kháng thuốc từ trước thì không hiệu quả), VL đã bị ức chế trong vài năm.

Liệu bệnh nhân mang virus đa kháng có đáp ứng tốt hơn với phác đồ cứu cánh nếu họ có một đợt ngừng điều trị trước đó? Ít nhất có 2 nghiên cứu đã cho thấy sự chuyển đảo của virus trong quá trình ngừng điều trị là có lợi cho phác đồ cứu cánh. Trong nhóm thuần tập Frankfurt, sự chuyển đảo có liên quan tới đáp ứng tốt hơn của phác đồ cứu cánh (Miller 2000). Trong nghiên cứu GIGHAART, vẫn có bằng chứng về hiệu quả kháng virus sau 1 năm ở bệnh nhân có đợt ngừng điều trị trước khi bắt đầu điều trị phác đồ cứu cánh (Katlama 2004). Tuy nhiên, kết quả này lại ngược với nhiều nghiên cứu khác trong đó nguy cơ AIDS đã tăng lên trong quá trình ngừng điều trị (Lawrence 2003, Ruiz 2003, xem trên). Vào cuối năm 2005, nghiên cứu Reserve được công bố khiến quan điểm về STI trong đa kháng thuốc trở nên phức tạp hơn trước (Ghosn 2005). Trong nghiên cứu này, 23 bệnh nhân mang virus đa kháng, được điều trị lâu dài và suy giảm miễn dịch nặng đã ngừng phác đồ HAART cho tới khi ít nhất 2 thuốc trở lại có hiệu quả theo xét nghiệm kháng thuốc. Thời gian ngừng trung bình là 24 tuần. Sau đó phác đồ cứu cánh rất mạnh được dùng (ít nhất 6 thuốc). Kết quả rất ngạc nhiên: không có gì thay đổi trong quá trình ngừng điều trị. Sau 12 tuần điều trị cứu

cánh, VL không hề thay đổi so với mức ban đầu. Thậm chí các biểu hiện phụ còn đáng thất vọng hơn: 15/23 (65%) số bệnh nhân đã có biểu hiện AIDS, thậm chí còn sau thời gian ngừng điều trị.

Tổng kết: do nguy cơ mắc AIDS tăng và chưa có bằng chứng về lợi ích, chưa nên áp dụng ngừng điều trị trong các chiến lược điều trị cứu cánh ngoài khuôn khổ các nghiên cứu lâm sàng, ít nhất là ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng.

### **Điều trị ngắt quãng từng đợt có kiểm soát theo khoảng cách cố định**

Trong thời gian đầu sau khi ngừng HAART, VL vẫn còn khá thấp. VL chỉ đạt mức trước điều trị sau 4 hoặc thậm chí 6 tuần. Nguy cơ kháng thuốc là thấp nếu virus nhân bản ít (Bonhoeffer 2000). Liệu các đợt ngừng điều trị rất ngắn có thể làm giảm lượng thuốc tiêu thụ, chi phí và độc tính lâu dài hay không?

Trong một nghiên cứu thử nghiệm của NIH về điều trị ngắt quãng có kiểm soát (Structured Intermittent Treatment), 10 bệnh nhân với CD4 trên 300 và VL dưới 50 bản sao/ml được chuyển sang dùng d4T+3TC+indinavir/r. Phác đồ này được dùng theo cách 7 ngày dùng – 7 ngày ngừng trong ít nhất 44 tuần. Kết quả là: cả VL lẫn DNA tiền virus đều không tăng. CD4 và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu HIV không đổi, chứng tỏ hệ miễn dịch không chịu ảnh hưởng của các đợt nghỉ điều trị ngắn. Tuy nhiên lại có hiện tượng giảm đáng kể lipid máu (Dybul 2001). Một số bệnh nhân có vài blip tới trên 100 bản sao/ml. Cùng tác giả này đã báo cáo thành công trong sử dụng chiến lược tương tự ở 8 bệnh nhân dùng ddI+3TC+efavirenz. 7/8 bệnh nhân đã được theo dõi trên 60-84 tuần (Dybul 2004). Tuy vậy: cho đến nay, chưa thể dự đoán liệu chiến lược điều trị này có làm tăng nguy cơ kháng thuốc khi theo dõi dài hơn hay không. Hiện chưa có các nghiên cứu lớn. Hơn nữa, bệnh nhân trong các nghiên cứu của NIH đã được chọn lọc kỹ càng, có tình trạng miễn dịch tốt và VL đã được ức chế trong thời gian dài. Chiến lược này có lẽ chỉ áp dụng được cho vài bệnh nhân. Một nghiên cứu 3 nhánh ở Thái Lan đã có những kết quả không tốt với chiến lược 7 ngày dùng – 7 ngày không dùng (Cardiello 2005). Trong nghiên cứu này, 19/36 bệnh nhân đã thất bại về virus học trong thời gian ngắn và nhánh theo chiến lược này đã bị ngừng sớm trước thời hạn. Lý do của thất bại là phần lớn các bệnh nhân đều đã điều trị NRTI từ trước, có nghĩa là: nếu các nuke không ổn định, chiến lược này sẽ có vấn đề.

Chỉ uống ART trong ngày thường (bỏ cuối tuần)? Chiến lược này được thử nghiệm trong nghiên cứu FOTO (“Five On, Two Off”), trong đó bệnh nhân chỉ uống ART từ thứ Hai đến

thứ Sáu, còn cuối tuần nghỉ (giảm 28% lượng thuốc). Bệnh nhân tham gia là các bệnh nhân đang điều trị HAART, có VL dưới ngưỡng phát hiện trong ít nhất 3 tháng. Sau 48 tuần, chỉ có 1 trong số 17 bệnh nhân điều trị NNRTI có VL tăng, trong khi 2/9 bệnh nhân điều trị PI có VL tăng (Cohen 2005). Các tác giả cho rằng chính thời gian bán hủy dài của efavirenz (0/9 bệnh nhân điều trị EFV có tăng VL) gây ra sự khác biệt đó. Cần có thêm các nghiên cứu trước khi khuyến cáo cách làm đó.

Ngược lại, các đợt ngừng điều trị dài hơn (trên vài tuần) có vẻ không hợp lý. Kết quả từ một nghiên cứu ngẫu nhiên của NIH với các khoảng điều trị cố định (1 tháng ngừng, 2 tháng điều trị) rất không tốt (Dybul 2003). Nhánh SIT có nhiều bệnh nhân thất bại điều trị hơn. Các đợt biến kháng NNRTI và 3TC xuất hiện và nghiên cứu bị dừng sớm. Trong nghiên cứu SSITT (2 tuần STI, 2 tháng HAART) đã có một vài đợt biến được phát hiện, tương tự như một nghiên cứu ở Italia (Palmisano 2006). Cho dù nghiên cứu WINDOW của Pháp (2 tháng STI, 2 tháng điều trị) không thấy tăng số lượng đợt biến (Marchou 2006), nghiên cứu này cũng chỉ là thiếu số so với rất nhiều nghiên cứu cho kết quả tăng nguy cơ kháng thuốc.

#### **Ngắt đoạn theo CD4: SMART và hậu quả của nó**

Bên cạnh cách sử dụng các khoảng cách ngắt quãng cố định, vẫn có một cách tiếp cận khác: ngừng điều trị theo CD4. Nói cách khác, nếu bệnh nhân có CD4 tốt, HAART có thể được ngừng lại cho tới khi CD4 giảm xuống dưới một ngưỡng nhất định, và chỉ khi đó mới bắt đầu điều trị lại. Trong những năm vừa qua, nhiều nghiên cứu không ngẫu nhiên đã sử dụng các ngưỡng khác nhau và các quần thể bệnh nhân không đồng nhất và đưa ra kết luận rằng chiến lược này an toàn và cho phép giảm đáng kể phơi nhiễm với thuốc (Moreno 2003, Boschi 2004, Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005, Mussini 2005). Một số ít các nghiên cứu ngẫu nhiên đã so sánh ngắt đoạn theo CD4 với điều trị HAART liên tục. Kết quả được trình bày trong bảng 10.2.

Rõ ràng là kết quả các nghiên cứu ngẫu nhiên đó có khác nhau. Trong khi TIBET, Staccato hoặc ACTG 5170 cho kết quả ngắt đoạn điều trị theo CD4 là an toàn thì 2 nghiên cứu còn lại, Trivacan và SMART cho kết quả hoàn toàn khác

<b>Nguồn</b>	<b>n</b>	<b>CD4 ban đầu</b>	<b>CD4 lúc tái trị</b>	<b>Kết quả dựa trên lâm sàng</b>
Ruiz 2005 TIBET	201	> 500 > 6 Mo	< 350 hoặc VL > 100.000	6 % ARS, ngoài ra an toàn về lâm sàng. Thời gian STI trung bình 44 tuần, đột biến NNRTI mới xuất hiện
El Sadr 2006 SMART	5472	350	< 250	Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong tuy thấp nhưng tăng đáng kể so với nhánh không ngắt đoạn! Xem bảng 10.3.
Danel 2006 Trivacan	326	> 350	< 250	Tỷ lệ mắc bệnh tăng đáng kể (gấp đôi), do nhiễm khuẩn xâm nhập.
Ananworanich 2006 Staccato	430	> 350	< 350	Sau 484 bệnh nhân-năm: an toàn về lâm sàng (nhiều tác dụng phụ hơn so với nhánh HAART, nhiều ca candida hơn ở nhánh STI). Không có bằng chứng về kháng thuốc.
Skiest 2006 ACTG 5170	167	> 350	< 250	Nói chung an toàn, nguy cơ chỉ tăng khi mức CD4 thấp nhất quá ít

ARS = hội chứng retrovirus cấp

Đặc biệt, nghiên cứu SMART (khởi động năm 2002) đã cho kết quả kinh ngạc. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên lớn nhất trên bệnh nhân HIV cho tới nay. Ngưỡng CD4 để ngừng HAART là 350/ $\mu$ l và để điều trị lại là 250/ $\mu$ l. Nghiên cứu này rất thành công trên toàn thế giới. Cuối cùng, 318 trung tâm ở 53 quốc gia đã thu thập 5472 bệnh nhân (90% số 6000 theo kế hoạch). Vào tháng 1/2006, sau khi đánh giá giữa kỳ, một ủy ban giám sát an toàn độc lập đã kết luận việc ngừng điều trị đã làm tăng nguy cơ mắc AIDS - ở nhánh ngừng điều trị, số bệnh chi điểm AIDS tăng gấp đôi trong thời gian theo dõi 15 tháng. Các bệnh này bao gồm cả nhiễm trùng cơ hội và các u ác tính. Trên thực tế, nguy cơ chung không cao, nhưng tăng hơn rõ rệt khiến nghiên cứu bị ngừng lại. Ngoài ra, điều ngạc nhiên là các bệnh tim mạch ở nhánh ngừng điều trị không hề ít hơn so với nhánh tiếp tục điều trị mà thực tế lại cao hơn. Các biểu hiện lâm sàng trong nghiên cứu SMART được trình bày trong bảng sau (xem chi tiết ở <http://www.smart-trial.org/news.htm>)

**Bảng 10.3. Các bệnh xảy ra trong SMART, cho mỗi 100 bệnh nhân-năm (El Sadr 2006)\*\***

	<b>STI (n)</b>	<b>Chứng (n)</b>	<b>Tỷ suất nguy cơ</b>
Tiến triển nặng hoặc tử vong	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9-3,7)*
Tử vong	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2-2,9)*
Bệnh tim mạch/gan/thận	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1-2,5)*

Độc tính mức IV	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0-1,5)*
-----------------	-----------	-----------	----------------

\*Khác nhau rõ.

Căn nguyên của những kết quả đó cho tới nay mới đang được suy xét. Điều dễ thấy là nguy cơ mắc AIDS tăng lên chỉ ở những bệnh nhân có VL dưới mức ranh giới tại thời điểm ngừng điều trị. Ngược lại, nguy cơ mắc AIDS không liên quan tới lượng CD4 ban đầu lúc khởi động nghiên cứu. Thậm chí mức CD4 thấp nhất hoặc tiền sử chẩn đoán AIDS (24% số bệnh nhân) cũng không có giá trị dự báo. Những sự kiện nặng như mắc AIDS và tử vong cũng xảy ra ở bệnh nhân có CD4 tốt.

Đối với nhiều chuyên gia, SMART đã đặt dấu chấm hết cho chiến lược điều trị ngắt đoạn. Tuy nhiên, vẫn còn một số điểm tranh cãi. Còn nhiều phần của SMART chưa được đánh giá, và các loại bệnh lý lâm sàng và các bệnh nhân cần được xem xét kỹ hơn. Mặc dù nguy cơ tiến triển nặng tăng lên, điều quan trọng là không nên quên tỷ lệ. Nguy cơ mắc bệnh nói chung là thấp, và trong SMART một điểm quan trọng để ngừng và điều trị lại đã không được nhắc đến: tỷ lệ %CD4. Nghiên cứu chỉ dùng số lượng tuyệt đối CD4 làm tiêu chuẩn, mặc dù tỷ lệ %CD4 vẫn luôn được nhắc đến trong khi cân nhắc quyết định điều trị từ nhiều năm nay (Goicoechea 2005, Hulgán 2005). Theo chúng tôi, vẫn còn quá sớm để loại bỏ hoàn toàn ý tưởng về ngắt đoạn điều trị theo CD4. Chỉ nên nhớ rằng *ngắt đoạn điều trị như trong SMART và với thiết kế như SMART là không thành công*.



### **Lời khuyên cho ngắt đoạn điều trị**

- Đừng thuyết phục bệnh nhân ngắt đoạn điều trị - nếu không có vấn đề gì với HAART thì không có lý do để ngừng nó
- STI không có lợi để đảo ngược kháng thuốc hoặc cho các lý do miễn dịch
- Chưa khẳng định được tác động tốt của STI lên tỷ lệ bệnh tim mạch hoặc rối loạn phân bố mỡ. Theo nghiên cứu SMART, điều này là khó xảy ra.
- Cần tôn trọng mong muốn “tạm nghỉ” của bệnh nhân. Lưu ý là cho dù bác sỹ có đồng ý hay không, việc ngắt đoạn cũng sẽ xảy ra.
- Ngắt đoạn điều trị có kiểm soát bao giờ cũng tốt hơn ngắt đoạn điều trị mà bác sỹ không biết.
- Trước khi tiến hành ngắt đoạn, cần cung cấp thông tin về các hậu quả trên lâm sàng (hội chứng retrovirus, AIDS), miễn dịch (giảm CD4) và virus (kháng thuốc)
- Bệnh nhân cần biết nguy cơ nhiễm trùng sẽ tăng lên – thậm chí sau một thời gian dài virus đã bị ức chế, VL sẽ tăng trở lại mức ban đầu sau 4-6 tuần nếu không có HAART.
- Lưu ý đồng nhiễm HBV (bùng phát viêm gan!)
- Số lượng (và %) CD4, VL và công thức máu (tiểu cầu) cần được theo dõi hàng tháng trong thời gian ngừng điều trị.
- Nguy cơ kháng thuốc cao hơn với NNRTI (chọn các phác đồ mạnh và ngừng NNRTI trước vài ngày – cân nhắc thời gian bán thải của thuốc)
- Bệnh nhân bắt đầu HAART “quá sớm” theo tiêu chuẩn hiện hành có thể ngừng thuốc một cách khá an toàn.
- Xét nghiệm kháng thuốc trong khi ngừng thuốc là không có lợi – kết quả chỉ là chứng hoang đại.
- Chọn thời điểm tốt để điều trị lại sau khi ngừng!

### **Tài liệu tham khảo**

1. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 459-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890832>
2. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942407>
3. Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=16759047>
4. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006; 194: 1309-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=17041858>

## **Theo dõi điều trị**

*Christian Hoffmann và Fional Mulcahy*

Những chỉ số nào cần được theo dõi thường xuyên ở bệnh nhân HIV? Ta hy vọng gì ở các kết quả? Chương này bàn về tải lượng virus, CD4, khám thường quy và nồng độ thuốc huyết tương. Xét nghiệm kháng thuốc có một chương riêng. Các xét nghiệm cho lần khám đầu tiên cũng có chương riêng.

### **Tải lượng virus**

VL là số lượng bản sao của virus trong máu. Bên cạnh CD4, VL là chỉ số quan trọng nhất trong nhiễm HIV (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Chỉ số này cung cấp những thông tin hữu ích về nguy cơ tiến triển của bệnh, chỉ định điều trị và thành công của điều trị. Các chỉ số phụ khác dùng trong quá khứ như p24, neopterin hay  $\beta_2$ -microglobulin đều không nên dùng nữa do chúng không cung cấp thêm thông tin gì.

Các xét nghiệm đếm VL cho kết quả là lượng HIV RNA. Đơn vị đo là bản sao/ml. Kết quả có thể được biểu diễn dưới dạng con số trực tiếp hoặc dạng logarit. Thay đổi một hoặc nhiều “log” tương đương với thay đổi VL gấp 10 hoặc lũy thừa của 10.

<b>Số bản sao</b>	<b>Log<sub>10</sub></b>
10	1.0
50	1.7
100	2.0
500	2.7
1,000	3.0
10,000	4.0
50,000	4.7
100,000	5.0
1,000,000	6.0

### *Đánh giá*

VL càng cao, nguy cơ giảm CD4 càng lớn cũng như nguy cơ tiến triển nặng hoặc nguy cơ mắc các bệnh liên qua tới AIDS càng lớn (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). VL trên 100.000 bản sao/ml tương đương 5.0 log (đôi khi dùng ngưỡng 50.000 bản sao/ml) được coi là cao, VL dưới 10.000 bản sao/ml (đôi khi dùng ngưỡng 5.000 bản sao/ml) được coi là thấp. Tuy nhiên các ngưỡng đó không tuyệt đối và chỉ được dùng tham khảo.

Tác động của virus huyết lên tình trạng miễn dịch là rất khác nhau ở mỗi người. Có những bệnh nhân với CD4 giữ ổn định trong thời gian dài cho dù VL rất cao, trong khi những bệnh nhân khác thì CD4 lại tụt nhanh cho dù VL tương đối thấp. VL có lẽ thấp hơn ở phụ nữ so

với nam giới. Trong một phân tích meta, sự khác biệt là 41% hay 0.23 log (95 % confidence interval 0.16-0.31 logs) (Napravnik 2002). Lý do của hiện tượng này vẫn chưa rõ và liệu nó có tác động gì tới chỉ định điều trị hay không vẫn còn đang được thảo luận.

### *Phương pháp*

Có 3 phương pháp đang được dùng để đo VL: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR); branched-chain DNA (b-DNA); và đôi khi là Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). Ba phương pháp đó khác nhau về ngưỡng phát hiện và khoảng tuyến tính mà phép đo còn đáng tin cậy hoặc tái lập được (xem bảng 11.1 dưới đây). Đối với mọi phương pháp, RNA của virus phải được nhân bản lên để có thể đo được. Trong trường hợp của PCR và NASBA, RNA virus sẽ được chuyển dạng qua nhiều bước dưới tác động của các men và nhân bản lên tới mức đo được. b-DNA không cần các bước này; sự khuếch đại tín hiệu xảy ra nhờ gắn các mảnh DNA nhánh với RNA virus. Quy trình thực thụ của PCR dựa trên khả năng phát hiện theo thời gian thực (real-time detection) (TagMan-PCR, Roche) và có khoảng tuyến tính từ 40-10,000,000 bản sao RNA/ml, và có thể thay thế các phương pháp siêu nhạy dùng trong các thể hệ PCR trước đây (ví dụ Cobas Amplicor).

Mặc dù sự biến thiên nội bộ một xét nghiệm tương đối tốt và các giá trị đều tái lập được, vẫn cần lưu ý cẩn thận sự khác biệt về phép đo. Sự khác biệt dưới 0.5log không được coi là đáng kể. Ví dụ giảm từ 4.3 xuống 3.9 log (tương đương từ 20,000 bản sao/ml xuống 8,000 bản sao/ml) không có nghĩa là VL đã giảm đáng kể. Đối với VL tăng cũng vậy. Như thế, các thay đổi gấp 3 lần là không có ý nghĩa. Khi nghe các kết quả đó, bệnh nhân có thể quá bi quan hoặc lạc quan, vì thế cần giải thích cho họ.

Kết quả của ba phương pháp cũng có những khác biệt khá rõ (Coste 1996), và không nên chuyển từ một phương pháp này sang một phương pháp khác. Kết quả từ xét nghiệm b-DNA thường thấp hơn kết quả PCR một hệ số 2. Khả năng phát hiện các dưới nhóm của virus cũng khác nhau tùy từng xét nghiệm (Parekh 1999), ví dụ cần thận trọng với các bệnh nhân từ châu Phi hoặc châu Á với virus dưới nhóm không B bởi VL tại lần khám đầu tiên có thể thấp không ngờ. Trong những trường hợp đó có thể cân nhắc dùng một loại xét nghiệm khác. Tuy nhiên, các thể hệ xét nghiệm mới hơn với cải tiến về môi có lẽ sẽ đủ khả năng phát hiện các dưới nhóm ít gặp với độ nhạy cao. Mọi xét nghiệm đều có một khoảng dao động nhất định mà ngoài khoảng đó thì các con số chính xác trở nên không đáng tin cậy nữa.

Nên áp dụng quy tắc sau: 1 phương pháp, 1 phòng xét nghiệm! Phòng xét nghiệm đó cũng phải có kinh nghiệm và thường xuyên tiến hành xét nghiệm số lượng lớn. Cần xét nghiệm

càng sớm càng tốt sau khi lấy máu, và việc lấy và vận chuyển huyết tương cũng rất quan trọng (liên hệ trước với phòng xét nghiệm để có hướng dẫn).

<b>Bảng 11.1: Các phương pháp đo VL, bao gồm thể hệ xét nghiệm, khoảng tuyến tính và ngưỡng phát hiện</b>			
<b>Công ty</b>	<b>Roche/Abbott</b>	<b>Bayer/Siemens</b>	<b>Organon</b>
Phương pháp	RT-PCR	b-DNA	NucliSens HIV-1 QT
Khoảng tuyến tính	40 – 10.000.000	75 – 500.000	40 – 10.000.000
Độ tương thích	Kết quả có thể cao hơn so với b-DNA	Kết quả có thể thấp hơn so với PCR	Giá trị tương tự PCR
Ưu điểm	Độ đặc hiệu cao hơn, có lẽ ít dương tính giả hơn so với b-DNA (dưới nhóm A-F)	Tốt như nhau với mọi dưới nhóm (A-G), kỹ thuật khá đơn giản	Tốt như nhau với mọi dưới nhóm (A-G), khoảng rộng

#### *Các yếu tố ảnh hưởng*

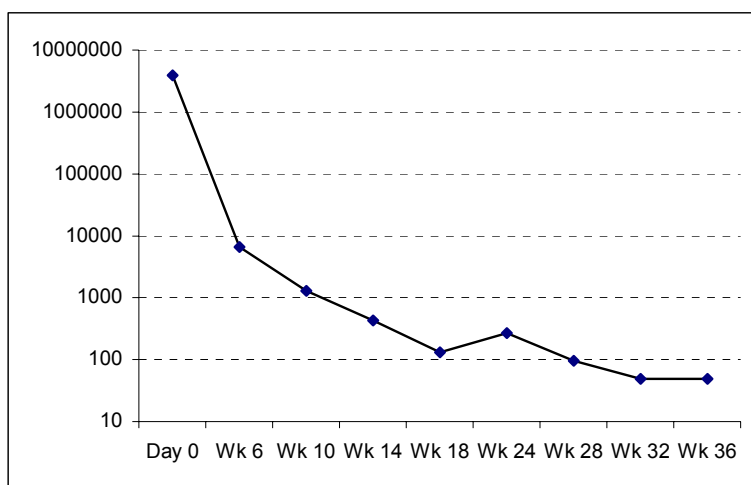
Ngoài sự biến thiên về phương pháp, các yếu tố của người nhiễm cũng ảnh hưởng tới VL: ví dụ tiêm chủng và các bệnh nhiễm trùng kèm theo. Trong khi mắc các NTCH cấp, VL thường rất cao. Một nghiên cứu cho thấy VL tăng từ 5 đến 160 lần khi đang mắc lao cấp tính (Goletti 1996). VL cũng tăng rõ trong thời gian mắc giang mai (Buchacz 2004). Trong những tình huống đó, xét nghiệm VL không đem lại nhiều giá trị. Sau khi tiêm chủng cúm (O'Brien 1995) hoặc phế cầu (Farber 1996), VL có thể tăng thoáng qua (Kolber 2002). Do đỉnh VL đạt được là từ 1-3 tuần sau khi tiêm chủng, không nên xét nghiệm VL trong vòng 4 tuần kể từ khi tiêm chủng. Cần lưu ý rằng không phải mọi lần tăng VL đều là thất bại điều trị hay kháng thuốc. Những lần tăng nhẹ thoáng qua của VL, gọi là blip, thường không gây hậu quả gì như nhiều nghiên cứu đã cho kết quả (xem chương “Mục tiêu và nguyên tắc điều trị”). Cũng cần tính tới khả năng nhầm lẫn mẫu bệnh phẩm. Các kết quả nghi ngờ cần được kiểm tra lại với phòng xét nghiệm, và nếu không tìm được căn nguyên, nên làm lại.

#### *Diễn biến động học của virus khi điều trị HAART*

Việc áp dụng đo VL vào những năm 1996-1997 đã thay đổi đáng kể điều trị HIV. Nghiên cứu tiên phong của David Ho và cộng sự cho thấy HIV có đặc điểm động học rất đặc biệt (Ho 1995, Perelson 1996). Những thay đổi về VL khi điều trị ARV phản ánh rõ ràng độc học của quá trình sinh ra và loại bỏ virus. Sau 2 tuần điều trị HAART, lượng HIV-1 trong huyết tương thường giảm 99% (Perelson 1997). Trong một nghiên cứu thuần tập lớn, VL ở 84% số bệnh nhân đã dưới 1000 bản sao/ml chỉ sau 4 tuần. VL giảm theo 2 pha. Trong pha đầu, trong

vòng 3-6 tuần đầu, lượng virus giảm rất nhiều, sau đó là một pha dài hơn mà VL giảm chậm (Wu 1999).

VL ban đầu càng cao, thời gian để giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện càng dài. Trong một nghiên cứu, khoảng thời gian đó từ 15 ngày (với VL ban đầu 1,000 bản sao/ml) tới 113 ngày (với VL ban đầu 1 triệu bản sao/ml) (Rizzardì 2000). Hình sau mô tả quá trình giảm của VL điển hình theo 2 pha.



Hình 1: Giảm VL 2 pha ở bệnh nhân điều trị HAART. VL ban đầu rất cao, và chỉ đạt dưới 50 bản sao/ml sau 32 tuần. Lưu ý có hiện tượng tăng thoáng qua ở tuần 24, có lẽ do biến thiên về phương pháp.

Nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc liệu có thể dự đoán được từ sớm mức độ bền vững của đáp ứng điều trị (Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001, Thiabaut 2000). Trong một nghiên cứu trên 124 bệnh nhân, mức giảm VL dưới 0,72 log sau 1 tuần có giá trị dự báo thất bại điều trị ở trên 99% bệnh nhân (Polis 2001). Tuy nhiên, điều này ít có giá trị thực tiễn lâm sàng, và theo chúng tôi không nên đo VL sau chỉ 1-2 tuần điều trị.

Trong những tháng đầu, chúng tôi thường đo VL mỗi 4 tuần cho tới khi nó giảm dưới ngưỡng phát hiện – đây là mục tiêu quan trọng nhất! Sau đó, có thể đo VL mỗi 3 tháng. Trong trường hợp virus tăng lại (rebound), cần theo dõi kỹ hơn. Sau khi điều trị được bắt đầu, VL phải dưới 5.000 bản sao/ml sau 1 tháng. Mức VL cao hơn dự báo nguy cơ thất bại của mục tiêu “dưới ngưỡng phát hiện” (Maggiolo 2000). VL cũng có thể được đo ở các dịch cơ thể (ví dụ DNT, dịch âm đạo hoặc tinh dịch). Tuy nhiên các xét nghiệm đó chỉ được làm trong các nghiên cứu chứ không thường quy trên lâm sàng.

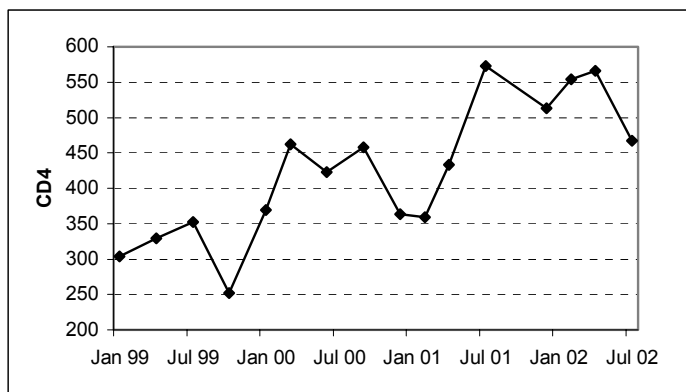
### **Hướng dẫn áp dụng xét nghiệm VL (xem chương “Mục tiêu và nguyên tắc điều trị”)**

- Nếu có thể chỉ dùng 1 loại xét nghiệm.
- Nếu có thể chỉ dùng 1 phòng xét nghiệm có kinh nghiệm
- Chú ý sự biến thiên của xét nghiệm (tới 0.5log) và giải thích điều này cho bệnh nhân!
- Theo dõi VL mỗi 4 tuần với phác đồ HAART mới, cho tới khi VL dưới ngưỡng phát hiện (50 bản sao/ml).
- Sau đó xét nghiệm thưa hơn – nếu phác đồ đã thành công thì xét nghiệm mỗi 3 tháng là đủ.
- Nếu không điều trị HAART, xét nghiệm mỗi 3 tháng là đủ.
- Không xét nghiệm VL ngay sau tiêm chủng hoặc khi đang có bệnh kèm theo.
- Các kết quả “đáng ngờ” cần được kiểm định lại sau 2-4 tuần.
- Lưu ý sự khác biệt giữa các dưới nhóm HIV (đôi khi phải dùng một loại xét nghiệm khác).

### **Tế bào CD4**

Tế bào CD4 là các lympho bào có thụ thể CD4 trên bề mặt. Quần thể tế bào này còn được gọi là “T hỗ trợ”. Bên cạnh VL, đếm tế bào CD4 là chỉ số quan trọng nhất trong HIV. Nó cho phép đánh giá nguy cơ mắc AIDS một cách khá tin cậy. Mỗi bệnh nhân HIV cần có kết quả số lượng tế bào CD4 trong vòng 6 tháng trước. Hai giá trị tham khảo được chấp nhận: trên 400-500 tế bào CD4/ $\mu$ l, khi đó biểu hiện AIDS nặng rất hiếm; dưới 200 tế bào CD4/ $\mu$ l, nguy cơ mắc các bệnh AIDS nặng tăng lên rõ rệt. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh liên quan đến AIDS xảy ra khi tế bào CD4 dưới 100.

Một số điểm cần lưu ý khi đếm CD4 (thường bằng phương pháp đếm dòng tế bào). Mẫu máu phải được thực hiện trong vòng 18 giờ. Giá trị dưới của bình thường là giữa 400-500 tế bào/ $\mu$ l tùy từng phòng xét nghiệm. Chỉ nên gửi mẫu đến 1 phòng xét nghiệm có kinh nghiệm. Cũng có một nguyên tắc (tương tự như với VL): giá trị càng cao, khả năng biến thiên càng lớn. Khác biệt tới 50-100 tế bào không phải ít gặp. Trong một nghiên cứu, khoảng tin cậy 95% của giá trị thực 500 tế bào/ $\mu$ l là 297-841 tế bào/ $\mu$ l. Với giá trị thực 200 tế bào/ $\mu$ l, 95%CI là 118-337 tế bào/ $\mu$ l (Hoover 1993).



Hình 2. Một ví dụ về biến thiên của CD4 tuyệt đối trong 4 năm ở một bệnh nhân có VL liên tục dưới 50 bản sao/ml và phác đồ HAART không đổi.

Đếm tế bào CD4 chỉ nên lặp lại nếu có kết quả quá “đáng ngờ”. Chừng nào VL còn dưới ngưỡng phát hiện, không có gì đáng ngại thậm chí khi CD4 giảm nhiều. Trong những ca đó, cần tính tới %CD4 và tỷ lệ CD4/CD8 do các giá trị này ít dao động hơn. Quy ước chung: CD4 trên 500 tương đương 29%, CD4 dưới 200 tương đương 14%. Từng phòng xét nghiệm có thể định nghĩa giá trị bình thường và tỷ lệ bình thường. Nếu có sự khác biệt quá mức giữa CD4 tuyệt đối và tương đối, cần thận trọng khi ra quyết định về điều trị - nếu nghi ngờ nên làm lại xét nghiệm! Cũng cần xem lại công thức máu: liệu có hạ hay tăng lympho không?

Các bác sỹ đôi khi quên rằng số lượng tế bào CD4 rất quan trọng với bệnh nhân và kết quả có thể là một yếu tố gây stress cho bệnh nhân. Thông báo kết quả tồi cho bệnh nhân có thể dẫn tới trầm cảm. Do đó, từ đầu cần giải thích cho bệnh nhân về những biến thiên có thể xảy ra do sinh lý hoặc do bản thân xét nghiệm. Giảm CD4 từ 1200 tế bào xuống 900 tế bào thường không có giá trị gì nhưng đối với bệnh nhân lại có thể là một “thảm họa”. Khi kết quả quá tốt ngoài sức mong đợi, cũng cần kiểm chế hiện tượng quá sung sướng ở bệnh nhân. Giải thích cho bệnh nhân là rất quan trọng để tránh cho họ những thay đổi quá thất thường về tâm lý. Chúng tôi khuyến cáo không để những người không phải bác sỹ (mà không có kinh nghiệm về HIV) thông báo kết quả cho bệnh nhân.

Khi CD4 đã đạt mức bình thường và virus được ức chế tốt, có thể chỉ cần xét nghiệm 6 tháng 1 lần. Khả năng CD4 giảm dưới 350 là rất thấp trong những trường hợp đó (Phillips 2003).

#### *Các yếu tố ảnh hưởng*

Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng tới số lượng tế bào CD4 ngoài các biến thiên liên quan tới phòng xét nghiệm. Đó là: các nhiễm trùng kèm theo, giảm bạch cầu lympho máu vì nhiều lý do, cắt lách, sử dụng steroid và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Gắng sức, phẫu thuật

hoặc thai nghén cũng làm giảm số lượng CD4. Ngoài ra còn có biến thiên theo nhịp ngày đêm: CD4 thấp nhất lúc buổi trưa và cao nhất lúc khoảng 8 giờ tối (Malone 1990). Các stress tâm lý cũng có vai trò không đáng kể, cho dù bệnh nhân luôn khẳng định điều ngược lại.

#### *Động học của tế bào CD4 trong điều trị HAART*

Tương tự như VL, tế bào CD4 tăng theo 2 pha sau khi điều trị HAART (Renaud 1999, Le Moing 2002), trong 3-4 tháng đầu tăng nhanh, sau đó tăng chậm hơn. Trong một nghiên cứu trên gần 1000 bệnh nhân, tế bào CD4 tăng trung bình 21/ $\mu$ l mỗi tháng trong 3 tháng đầu. Trong 21 tháng sau đó, tốc độ tăng chỉ là 5.5 tế bào CD4 / $\mu$ l mỗi tháng (Le Moing 2002). Tốc độ tăng nhanh ban đầu có lẽ do tái phân bố, sau đó mới đến giai đoạn tạo ra các tế bào T mới (Pakker 1998). Giảm apoptosis có lẽ cũng có vai trò nhất định (Roger 2002).

Người ta vẫn đang tranh cãi liệu hệ miễn dịch có tiếp tục phục hồi sau một thời gian dài ức chế virus hay sau khi đạt mức bình nguyên sau 3-4 năm, sẽ không còn tiến triển gì nữa (Smith 2004, Viard 2004).

Một số yếu tố cũng ảnh hưởng tới mức độ phục hồi miễn dịch trong điều trị HAART. Mức độ ức chế virus rất quan trọng – VL càng thấp, hiệu quả càng cao (Le Moing 2002). Mức tăng tuyệt đối sẽ cao hơn nếu số lượng tế bào CD4 ban đầu cao (Kaufmann 2000). Các tế bào T “naïve” tồn tại lúc bắt đầu điều trị là một yếu tố đặc biệt quan trọng cho sự phục hồi miễn dịch lâu dài (Notermans 1999). Tuổi cũng quan trọng (Grabar 2004). Kích thước tuyến ức càng lớn và quá trình sinh ức bào càng mạnh thì lượng CD4 tăng lên càng cao (Kolte 2002); do sự thoái hóa theo tuổi của tuyến ức, CD4 ở bệnh nhân lớn tuổi không tăng mạnh bằng bệnh nhân trẻ tuổi (Viard 2001). Tuy vậy chúng tôi cũng đã gặp những bệnh nhân 20 tuổi phục hồi CD4 rất kém trong khi những bệnh nhân 60 tuổi vẫn có CD4 tăng tốt. Khả năng tái sinh của hệ miễn dịch cũng rất biến thiên và chưa có biện pháp nào có khả năng dự đoán chính xác khả năng đó.

Có thể một số phác đồ ARV như ddi+tenofovir gây phục hồi miễn dịch yếu hơn so với các phác đồ khác. Các thuốc ức chế miễn dịch dùng kèm theo cũng phải được tính đến (xem chương “Mục tiêu và nguyên tắc điều trị”).

Ngoài việc đếm số lượng CD4 và lympho bào, một số xét nghiệm khác cũng có thể định lượng hoặc đánh giá chức năng hệ miễn dịch, ví dụ đáp ứng với các kháng nguyên đặc biệt (Gorochoy 1998, Lederman 2001, Lange 2002, tổng quan trong Telenti 2002). Các xét nghiệm đó thường phức tạp và không cần thiết cho chẩn đoán thường quy và việc sử dụng chúng vẫn còn nhiều vấn đề. Tuy nhiên, một ngày nào đó chúng có thể giúp mô tả tốt hơn



tình trạng miễn dịch của từng cá nhân và xác định một số (ít) bệnh nhân có nguy cơ mắc nhiễm trùng cơ hội cho dù CD4 tốt.

#### Hướng dẫn sử dụng kết quả CD4

- Tương tự như VL: chỉ dùng 1 phòng xét nghiệm có kinh nghiệm
- CD4 càng cao, độ biến thiên càng lớn (xem xét nhiều yếu tố) – so sánh giá trị tương đối (CD4%) và tỷ số CD4/CD8 với các kết quả trước đó!
- Không nên làm bệnh nhân lo lắng nếu số CD4 giảm – nếu vẫn ức chế được virus, hiện tượng giảm đó thường không liên quan đến HIV! Chỉ nên làm lại xét nghiệm nếu kết quả rất “đáng ngờ”.
- Nếu VL dưới ngưỡng phát hiện, có thể đếm CD4 mỗi 3 tháng.
- Nếu ức chế tốt virus, có thể xét nghiệm CD4 thưa hơn.
- Cần thảo luận kết quả CD4 và VL với một bác sỹ. Không được để bệnh nhân tự đọc kết quả.

#### Các xét nghiệm thường quy khác – cần theo dõi những gì?

Ngoài CD4 và VL, cũng nên theo dõi một số chỉ số khác ở bệnh nhân HIV. Các khuyến cáo sau áp dụng cho bệnh nhân không triệu chứng với kết quả xét nghiệm thường quy bình thường, điều trị ổn định được vài tháng hoặc bệnh nhân không điều trị ARV. Tất nhiên nếu bắt đầu hoặc thay đổi điều trị, hoặc nếu bệnh nhân có than phiền gì, cần theo dõi thường xuyên hơn và chuyên sâu hơn. Tùy từng vấn đề mà thêm các xét nghiệm cần thiết. Cũng cần khám lâm sàng thường xuyên vì có thể phát hiện ra những biểu hiện quan trọng như sarcoma Kaposi, sùi mào gà hoặc nấm họng. CD4 càng thấp, bệnh nhân càng cần khám thường xuyên hơn.

<b>Bảng 11.2: Các xét nghiệm tối thiểu hàng năm ở bệnh nhân ổn định không triệu chứng</b>		
	<b>Bệnh nhân điều trị ARV</b>	<b>Bệnh nhân chưa điều trị</b>
Công thức máu, LDH, ALT, AST, creatinine, bilirubin, AP, lipase, GGT, glucose	4-6 x	2-4 x
VL	4 x	2-4 x
Số lượng CD4	2-4 x	2-4 x
Lipids	1-2 x	1 x
Khám lâm sàng	2-4 x	1-2 x
Khám phụ khoa	1 x	1 x
Soi đáy mắt nếu CD4 < 200/ $\mu$ l	2-4 x	4 x

Ở bệnh nhân có CD4 dưới 200, chúng tôi thường soi đáy mắt mỗi 3-6 tháng để loại trừ viêm võng mạc do CMV. Phối hợp với một bác sỹ nhãn khoa có kinh nghiệm về HIV là rất quan trọng. CD4 càng cao, càng ít phải soi đáy mắt – theo chúng tôi, khi CD4 đã về bình thường, có thể không cần soi đáy mắt nữa. Ngược lại, khám phụ khoa và làm phiến đồ PAP luôn được khuyến cáo bất cứ ở CD4 nào (xem hướng dẫn của châu Âu <http://hiv.net/link.php?id=185>). Nhiều chuyên gia cũng khuyến cáo khám trực tràng (kèm soi trực tràng) để phát hiện các tổn thương tiền ung thư và ung thư hậu môn.

Tuy nhiên, cần áp dụng và xem xét các khuyến cáo đó rất thận trọng. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, khi tình trạng miễn dịch đã tốt, trừ khi có nghi ngờ, không nhất thiết phải thường xuyên chụp X quang, siêu âm (trừ bệnh nhân viêm gan mạn tính), xét nghiệm huyết thanh hoặc đo lactate.

Làm điện tâm đồ hàng năm chỉ được chỉ định ở bệnh nhân có nguy cơ cụ thể (xem chương “HIV và bệnh tim”). Xét nghiệm tuberculin (Mantoux) chỉ cần lặp lại hàng năm nếu ban đầu kết quả âm tính.

### **Đo nồng độ thuốc vì mục đích điều trị (TDM)?**

Nồng độ thuốc trong huyết tương của nhiều loại ARV rất khác nhau tùy từng người vì nhiều lý do (ví dụ tuân thủ, chuyển hóa, hấp thu). Nhưng để đạt thành công điều trị, nồng độ thuốc trong huyết tương phải đủ (Acosta 2000). Trong nghiên cứu VIRADAPT, nồng độ PI đủ còn quan trọng hơn kiến thức về các đột biến kháng thuốc (Durant 2000). Tầm quan trọng của nồng độ thuốc huyết tương cũng áp dụng cho NNRTI (Marzolini 2001, Veldkamp 2001).

Mặt khác, nồng độ thuốc quá cao trong huyết tương cũng khiến tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn. Các bệnh lý thận do indinavir (Dielemann 1999), rối loạn tiêu hóa do ritonavir (Gatti 1999), độc gan do nevirapine (Gonzalez 2002), hoặc vấn đề thần kinh trung ương do efavirenz (Marzolini 2001) đều liên quan tới nồng độ cao của thuốc trong huyết tương.

Đo nồng độ thuốc trong huyết tương (TDM) trở thành một công cụ quan trọng để theo dõi điều trị. Các bài tổng kết hay nhất là của các tác giả Back 2002, Burger 2002, và Clevenbergh 2004. Do tính phức tạp của phối hợp ARV ngày càng tăng, TDM của PI và NNRTI sẽ trở nên quan trọng hơn trong tương lai.

Một số vấn đề của TDM khiến tính ứng dụng của nó bị hạn chế. Việc đo nồng độ các nuke là vô nghĩa bởi chúng chỉ chuyển hóa thành dạng hoạt động trong tế bào. Đo nồng độ thuốc nội bào là rất khó và sẽ khó thực hiện trong thực hành lâm sàng.

Đo nồng độ PI hay NNRTI chỉ xác định được nồng độ một thành phần của phác đồ. Các vấn đề khác không chỉ là chủng virus (với mức độ kháng thuốc khác nhau), nồng độ ức chế tối thiểu khác nhau, khả năng gắn protein khác nhau và tính biến thiên phụ thuộc thời gian của nồng độ thuốc trong huyết tương, mà còn là các vấn đề về phương pháp xét nghiệm, thiếu các giới hạn được xác định rõ ràng. Còn nhiều vấn đề chưa chắc chắn khi đánh giá nồng độ thuốc huyết tương. Trừ khi có kết quả của các nghiên cứu ngẫu nhiên về giá trị của TDM, hiện nay TDM chỉ nên thực hiện và phân giải kết quả ở các trung tâm chuyên sâu.

Đo nồng độ huyết tương được khuyến cáo trong các trường hợp sau:

- Phối hợp thuốc phức tạp
- Các thuốc dùng kèm có thể gây tương tác hoặc làm giảm hiệu lực
- Các vấn đề về hấp thu
- Thai nghén

### Tài liệu tham khảo

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S151-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860900>
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. AIDS 2002, Suppl 1:S5-37. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=12035820>
3. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004, 18:2075-2079. <http://amedeo.com/lit.php?id=15577629>
4. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis 2002, 15:17-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964901>
5. Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. Curr HIV Res 2004, 2:309-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15544452>
6. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. J Med Virol 1996, 50:293-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8950685>
7. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. Ann Intern Med 2001, 135: 954-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=11730396>
8. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. AIDS 1999, 13:473-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197375>
9. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000, 14:1333-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10930147>
10. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. N Engl J Med 1996, 335:817; discussion 818-9.
11. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. AIDS 1999, 13:2083-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546861>

## **Giá thành, Dự phòng, Tuân thủ**

Christian Hoffmann và Fiona Mulcahy

### **Giá thành**

Điều trị kháng virus rất đắt. Ví dụ: ở Đức giá thuốc khác hẳn nhau từ mức 270 Euro (nếu dùng Epivir™) đến 2000 Euro (nếu dùng Fuzeon™) cho mỗi tháng điều trị. Ngay cả trong cùng một nhóm thuốc cũng có sự chênh lệch đáng kinh ngạc. Crixivan™ giá thành khá rẻ là 350 Euro cho mỗi tháng điều trị, trong khi Aptivus™ - loại thuốc PI đắt nhất lại tốn đến 1054 Euro cho một tháng điều trị. Một công thức phối hợp có giá lên đến ít nhất là 2000 Euro cho mỗi tháng điều trị. Đứng trên quan điểm của người cung cấp dịch vụ y tế thì giá cả là rất quan trọng.

Tuy vậy, chính sách giá cả của các công ty dược cũng rất đáng ngờ. Ví dụ, ở một số nước giá thành của Combivir™ không cao hơn giá thành của riêng AZT và 3TC cộng lại, nhưng Trizivir™ giá lại cao hơn giá của từng loại riêng biệt cộng lại, chênh lệch tới 1000 euro/năm. Tại sao giá thành của viên Videx™ 200 mg và 250 mg chênh nhau tới 1500 euro/năm trong khi giữa viên 250 mg và viên 400 mg chỉ 73 euro? Tại sao giá thành của các dạng viên cùng lưu hành (nevirapine và efavirenz hoặc 3TC và FTC) thường là tương đương nhau, trong khi các chất khác của cùng một nhóm thuốc thường lại đắt hơn đến trên 300%? Điều này không thể giải thích đơn thuần bằng giá thành chế tạo thuốc.

Không thể nghi ngờ rằng ART tạo ra rất nhiều tiền và thị trường phải cạnh tranh. Một ví dụ là chiến lược giá của Abbott cho sản phẩm Norvir™. Khi thấy lượng tiêu thụ của Reyataz™ (vốn cần tăng cường bằng Norvir™) đe dọa doanh số của Kaletra™, công ty này đã nghĩ tới rút Norvir™ khỏi thị trường. Ngay sau đó, giá đã tăng 400%.

Cho dù có những than phiền về giá thành, vẫn không thể quên 2 điều: thứ nhất là chi phí để chế tạo thuốc mới là khổng lồ, có thể lên tới hàng tỷ đô la. Phần lớn các thuốc mới chưa được đưa ra thị trường. Vẫn còn câu hỏi liệu các thuốc đã được cấp phép như T-20 có bù lại được chi phí sản xuất ra nó hay không. Theo Roche, chi phí sản xuất là 600 triệu đô la. Để bù được số tiền đó, phải có hàng nghìn bệnh nhân được điều trị T-20 trong vài năm – một con số không tưởng.

Thứ hai, ước lượng của Mỹ cho thấy một mức phí tổn trong khoảng 13000 USD đến 23000 USD để thêm QUALY (quality-adjusted year of life - Một năm sống thêm có chất lượng; Freedberg 2001) – đây là một mức giá khá rẻ so với nhiều trị liệu khác. HAART làm giảm

chi phí điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội, các chăm sóc nội và ngoại trú. Một nghiên cứu tại Hannover cho thấy trong khoảng thời gian từ 1977 đến 2001, tổng số chi tiêu của mỗi bệnh nhân giảm từ 35 865 Euro xuống còn 24 482 Euro (Stoll 2002). Nhiều bệnh nhân có thể tiếp tục đi làm, giúp tăng trưởng thêm cho kinh tế chung của xã hội (Sendi 1999).

Tuy vậy, thực tế là HAART là quá đắt. Việc ngay từ đầu chỉ kê một dạng đóng gói là rất quan trọng. Cho dù liều chuẩn Retrovir™ 250 mg tồn tại gần 20 năm sau khi nó được giới thiệu lần đầu ra thị trường, nó vẫn còn đủ cho liệu trình 20 ngày! Bằng cách này, người ta tránh được việc thừa cả đóng thuốc nếu xảy ra việc không dung nạp thuốc. Cần tránh việc kê đơn cấp thuốc cho trên 3 tháng. Với trách nhiệm phải thanh toán thì nhiều bệnh nhân đã từ chối cách làm này.

Trong tương lai, việc thông tin cho bệnh nhân về giá thuốc sẽ ngày càng quan trọng.

### **Phòng ngừa**

Ở đây xin thảo luận tác động phòng ngừa của HAART đối với dịch AIDS và các chiến lược phòng ngừa bằng thuốc, không tính đến khẩu hiệu ABC (abstinence, be faithful, condom) mà chính phủ đưa ra.

HAART đóng góp vô cùng quan trọng cho công tác dự phòng, vốn hay bị đánh giá thấp (Hosseinipour 2002). Tải lượng virus huyết càng thấp thì càng ít gây lây nhiễm. Nghiên cứu tiến cứu ở 415 cặp vợ chồng có một người nhiễm HIV ở Uganda cho thấy: có 90 người mới nhiễm sau 30 tháng, trong đó không có trường hợp nào nhiễm từ bạn tình có tải lượng virus dưới 1500 bản sao/ml. Nguy cơ lây nhiễm tăng lên 2,45 cho mỗi log tăng lên (Quinn 2000). Trong một nghiên cứu ở Thái Lan trên 493 bệnh nhân thì hệ số này là 1.81 – không có ca nào lây nhiễm từ người có tải lượng virus dưới 1094 bản sao/ml (Tovanabutra 2002). Trong nghiên cứu thuần tập San Francisco thấy khả năng lây nhiễm trong kỷ nguyên HAART đã giảm đi 60% tính theo xác suất lây nhiễm cho mỗi cặp bạn tình (Porco 2004); một nghiên cứu ở Tây Ban Nha còn đưa ra con số 80% (Castilla 2005).

Hầu hết các bệnh nhân để muốn biết : “Tôi có phải dùng bao cao su nữa hay không ?” Câu trả lời là: “Có!” Nhiều nghiên cứu cho thấy sự giảm tải lượng virus trong máu và trong tinh dịch là gần song song và sự giảm tải lượng virus trong máu một vài log thì vài ba tháng sau sẽ thấy giảm trong tinh dịch (Liuzzi 1999). Mặc dù rằng điều tương tự cũng xảy ra với dịch tiết âm đạo và hậu môn - trực tràng nhưng nguy cơ của từng trường hợp này thì khó đánh giá được (Cu-Uvin 2000). Và lại, tải lượng virus trong máu và các dịch cơ thể khác không phải lúc nào cũng tương quan hoàn toàn song song với nhau.

Luôn phải áp dụng các biện pháp tình dục an toàn cho dù cả hai người bạn tình đều nhiễm. Thêm nữa, bệnh nhân nhiễm HIV lại không được bảo vệ khỏi việc nhiễm thêm với một chủng HIV mới. Đồng nhiễm với một số subtypes thường làm bệnh tiến triển nhanh thêm (Gottlieb 2004). Lây truyền các chủng kháng thuốc cũng là điều hoàn toàn có thể (Yang 2005).

Người ta cũng lo ngại rằng tác dụng phòng ngừa của HAART sẽ kéo theo việc gia tăng các hành vi nguy cơ. Tính toán cho thấy việc tăng hành vi nguy cơ chỉ 10% sẽ làm mất tác dụng phòng ngừa của HAART (Blower 2001, Law 2001). Tuy thế, một phân tích meta-analysis đưa ra kết luận rằng HAART không làm tăng hành vi nguy cơ ở bệnh nhân HIV cho dù rằng tải lượng virus đã về dưới ngưỡng phát hiện (Crepaz 2004). Viễn cảnh do vui mừng quá mức dẫn đến vô trách nhiệm ở bệnh nhân HIV và việc họ lại trở nên phóng túng dẫn đến làn tăng nguy cơ cho những người chưa nhiễm chỉ là sự đồn thổi.

Mặt khác, do giảm dần sự chú ý đến AIDS trên phương tiện truyền thông và đời sống chính trị, người ta đã thấy có sự giảm bớt các cảnh báo về các nguy cơ. Trong nghiên cứu thuần tập PRIMO ở Pháp, cái gọi là “Nguy cơ do tiếp xúc - risk contacts” đã tăng từ 5% lên 21% trong khoảng từ 1988 đến 2001 (Desquilbet 2002). Tại Đức, tỷ lệ nhiễm mới ở những người đồng tính nam tăng lên 20% trong năm 2005 - cao chưa từng có. Các dịch giang mai nhỏ trong những cá thể nhiễm HIV ở nhiều thành phố lớn ở châu Âu và Mỹ đã được báo cáo. Một điều cũng đáng quan tâm như vậy là sự tăng lên của nhiều chủng virus đa kháng. Một trường hợp như vậy là một bệnh nhân ở New York đã bị nhiễm với một chủng virus đa kháng và tiến triển nhanh chỉ trong vài tháng (Markowitz 2005) - ít nhất đã chỉ ra rằng việc phòng ngừa vẫn còn quan trọng như thế nào.

**Cắt bao quy đầu** –Cắt bao quy đầu ở nam có thể làm giảm nguy cơ nhiễm bệnh lây qua quan hệ tình dục (xem Weiss 2006). Điều này cũng đúng với HIV (Siegfried 2006). Môth nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ở 3274 nam giới ở Nam Phi đã có kết quả đáng kinh ngạc (Auvert 2005). Sau 18 tháng theo dõi, có 20 ca nhiễm trong nhóm cắt bao quy đầu (0.85 ca nhiễm trong 100 người-năm) so với 49 ca trong nhóm chứng (2.1/100). Điều này tương đương với giảm nguy cơ lây nhiễm tới 61%. Tương tự như vậy, một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn ở Uganda trên 4966 nam giới, nguy cơ nhiễm HIV giảm từ 1.33 xuống 0.66/100 người-năm (Gray 2007).

Tác dụng này được giải thích bằng sự hiện diện của các tế bào Langerhans mang CD4 có trên vùng da quy đầu và chúng là đích của HIV. Người ta ước tính riêng ở châu Phi, cắt bao quy đầu có thể ngăn ngừa được khoảng 2 triệu ca nhiễm HIV trong những năm tới (Williams

2006). Tuy nhiên, cần khẳng định lại kết quả của những nghiên cứu thử nghiệm đó do vẫn còn nhiều câu hỏi chưa được giải đáp. Hành vi tình dục sau khi cắt bao quy đầu, các biến chứng phẫu thuật, các vấn đề y đức và hậu cần chỉ là một vài trong những câu hỏi đó (Lie 2006). Các nghiên cứu ngẫu nhiên lớn hơn đang được tiến hành. Hiên nhiên là cắt bao quy đầu không thể thay thế tình dục an toàn – nguy cơ vẫn còn đó.

Thuốc diệt vi sinh (microbicide) là các chất hóa học dùng tại chỗ dưới dạng gel bôi âm đạo để diệt hoặc bất động HIV và các vi sinh vật khác. Hiện có rất nhiều cơ chế khác nhau đang được thử nghiệm, bao gồm các chất bất hoạt nhằm phá hủy cấu trúc virus, các chất gắn vào tế bào đích và ức chế chúng hoặc các ARV như tenofovir hoặc dẫn chất nucleoside stampidine (xem Stone 2006). Lý tưởng nhất thì các thuốc diệt vi sinh vật cũng phải có tác dụng với các bệnh lây qua đường tình dục vì các bệnh này tăng đáng kể nguy cơ lây truyền HIV (Schwebke 2005).

Cũng không nên quên rằng, chưa có thuốc diệt vi sinh vật nào có được hiệu quả bảo vệ trong các nghiên cứu lâm sàng. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng rất hay mâu thuẫn, ví dụ cho kết quả nguy cơ lây HIV tăng lên khi dùng thuốc diệt vi sinh vật, như với trường hợp của nonoxynol-9 (Van Damme 2002). Vào tháng 1/2007, lại có thêm một bước lùi nữa. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên của Chương trình nghiên cứu và phát triển thuốc tránh thai (CONRAD), một tổ chức nghiên cứu phi lợi nhuận, 1333 phụ nữ ở Nam Phi, Benin và Uganda đã được nhận giả dược hoặc một thuốc diệt vi sinh dưới dạng gel cellulose sulfat. Loại gel dùng tại chỗ này (Ushercell™) do Polydex, Toronto sản xuất, có vẻ rất hứa hẹn trong những nghiên cứu trước đó (El-Sadr 2006). Tuy nhiên, phân tích giữa chừng nghiên cứu CONRAD cho thấy dùng gel cellulose sulfat lại làm tăng nguy cơ lây HIV và nghiên cứu đã bị ngừng sớm (<http://www.conrad.org>). Mặc dù căn nguyên gây tăng nguy cơ nhiễm còn chưa rõ, một nghiên cứu khác ở Nigeria dùng cellulose sulfat cũng đã bị ngừng lại. Một câu hỏi đặt ra là tương lai của thuốc diệt vi sinh vật sẽ ra sao sau những kết quả đó. Các vấn đề về y đức và phương pháp của nghiên cứu ngẫu nhiên khiến việc sản xuất thuốc diệt vi sinh vật trở nên khó khăn.

**PREP (dự phòng trước phơi nhiễm)** –bao gồm sử dụng dự phòng bằng các thuốc ARV. PREP ở các nhóm nguy cơ cao (đặc biệt là gái mại dâm) chủ yếu được thực hiện với tenofovir, hoặc đôi khi là tenofovir và emtricitabine. Tuy nhiên các nghiên cứu đó không phải là hoàn hảo. Dưới áp lực của các nhà hoạt động và các tổ chức khác nhau, một thử nghiệm được NIH và Quỹ Gates tài trợ đã phải ngừng lại vào năm 2004; điều tương tự cũng đã xảy ra vào năm 2005 ở Cameroon và Nigeria (Cohen 2004, Sing 2005). Thường thì các nhà nghiên

cứu và hăng thuốc bị buộc tội vì bỏ qua bản cam kết tham gia nghiên cứu và cho phép bệnh nhân nhiễm không điều trị. Các tác dụng phụ lâu dài, tương tác thuốc và có thể cả kháng thuốc, và tăng áp lực cho những người gái mại dâm phải phân phát bao cao su – các vấn đề y đức và chính trị của PREP là rất đáng ngại. Tuy nhiên, do số nhiễm mới quá cao trên toàn thế giới, PREP vẫn là một cách tiếp cận đáng theo đuổi. Tại Hội nghị AIDS toàn cầu ở Toronto, kết quả của một nghiên cứu PREP lớn đã được trình bày (Petersen 2006). Khoảng 1200 phụ nữ nguy cơ cao ở Ghana, Nigeria và Cameroon đã được uống giả dược hoặc tenofovir hàng ngày. Sau 1 năm, đã có 6 so với 2 ca chuyển đảo huyết thanh được ghi nhận. Mặc dù sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, ít nhất người ta cũng thấy được sự an toàn của PREP. Hiện một vài nghiên cứu có giả dược đang được CDC tiến hành ở Mỹ, Botswana và Thái Lan.

### **Tuân thủ điều trị**

Tuân thủ là một gót chân Achilles của điều trị kháng retrovirus. Không tuân thủ là một yếu tố chủ đạo nếu không muốn nói là quan trọng nhất trong việc gây thất bại điều trị (xem: Turner 2002). Việc giảm nồng độ thuốc trong máu và ức chế chỉ một phần (không hoàn toàn) tải lượng virus là những điều kiện để kháng thuốc có thể tiến triển. Không còn thắc mắc gì nữa, HAART phải được dùng một cách đều đặn. Nguyên tắc là “tất cả hoặc không có gì”: trên quan điểm về vấn đề kháng thuốc thì thà rằng không uống viên thuốc nào vẫn còn hơn. Uống trên 90% hoặc dưới 69% số thuốc đều có nguy cơ kháng thuốc thấp (Sethi 2003). Ứng thuận (compliance) được xác định là sự đồng ý và chấp nhận công thức điều trị của bệnh nhân. Vào giữa những năm 90 một khái niệm mới và khôn ngoan hơn đã được lựa chọn – “tuân thủ”. Khái niệm này đã mô tả cả thầy thuốc và bệnh nhân làm việc cùng với nhau để đạt được một ý niệm về điều trị chấp nhận được cho cả hai, và nhấn mạnh rằng không chỉ bệnh nhân chịu trách nhiệm về thất bại điều trị. Tuân thủ bao gồm tất cả các yếu tố chi phối việc đảm bảo luôn tuân theo công thức điều trị, với nghĩa là “sự chấp thuận”. Dù diễn đạt thế nào, thì trên thực tế:

1. Nếu chỉ 5 % số viên thuốc không được uống thì đã là nguy cơ dẫn tới điều trị không thành công.
2. Các thầy thuốc thường đánh giá cao quá mức sự tuân thủ của bệnh nhân.
3. Trị liệu càng phức tạp thì càng khó tuân thủ.

“Những bệnh nhân nguy cơ” không tuân thủ điều trị bao gồm những người lạm dụng thuốc (ma túy), lạm dụng rượu, hoặc đã từng bị tác dụng phụ của thuốc. Tuy thế cũng nhiều nghiên



cứu nhận thấy có nhiều bệnh nhân đang dùng an thần, sống đơn độc hoặc ở độ tuổi rất trẻ thường là đối tượng nguy cơ (Murri 2001, Frank 2002, Glass 2006). Yếu tố thuận lợi trong việc tuân thủ của bệnh nhân là kinh nghiệm của thầy thuốc, sự tin tưởng vào tác dụng của HAART và những hỗ trợ từ xã hội. Chủng tộc, giới tính hay mức độ của bệnh có vẻ ít liên quan. Quan điểm cá nhân về bệnh tật, sự chấp nhận các thuốc tân dược và lo sợ tác dụng phụ là những yếu tố cần xem xét tiếp theo. Tuy vậy, tất cả các yếu tố đều rất thay đổi, và cuối cùng việc tuân thủ rất khó có thể dự đoán trước ở từng trường hợp cụ thể (Lerner 1998). Kinh nghiệm và trực giác của bác sỹ là rất cần thiết.

Tầm quan trọng của việc uống thuốc thường xuyên đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Một nghiên cứu trên 99 bệnh nhân đã tiến hành lượng giá việc tuân thủ bằng hệ thống theo dõi điện tử. Kết quả thấy tỷ lệ thất bại chỉ 22% ở nhóm bệnh nhân tuân thủ 95% trở lên (95% số thuốc được uống). Tỷ lệ thất bại đến 61 % ở nhóm tuân thủ 80-94% và 80 % ở nhóm tuân thủ < 80 % (Paterson 2000). Tuy thế cũng cần phải cân nhắc vì nghiên cứu này tương đối cũ. Các thuốc mới đây có thời gian bán hủy dài hơn, rào cản kháng thuốc cao hơn và nhìn chung được động học tốt hơn có thể sẽ giúp việc tuân thủ điều trị tốt hơn.

Xét trên quan điểm tuân thủ điều trị, trong nghiên cứu đã nêu ở trên có 41 % bệnh nhân đã bị đánh giá không đúng bởi thầy thuốc điều trị của họ. Các y tá có vẻ hiểu bệnh nhân của mình hơn, và đánh giá sai chỉ có 30 % số ca (Paterson 2000). Trong một số nghiên cứu khác, tuân thủ điều trị đã được lượng giá quá cao (Miller 2002).

Tầm quan trọng của việc tuân thủ cũng đã được chứng minh bằng những báo cáo thành công ở những bệnh nhân dùng trị liệu có kiểm soát trực tiếp (DOT). Nghiên cứu DOT ở Florida cho thấy tỷ lệ có tải lượng virus dưới 400 bản sao/ml sau 48 tuần là 100 % các đối tượng tham dự, so với một nhóm thông thường tại cộng đồng chỉ có 81 % đạt được kết quả như vậy (Fischl 2001).

Tuân thủ kém không chỉ dẫn đến thất bại về virus học. Nó cũng dẫn đến những hệ quả về miễn dịch học. Phân tích 2 nghiên cứu tiến cứu thấy các nhóm có tuân thủ 100 %, 80-99 % và 0-79 % thì tải lượng virus giảm đi lần lượt là 2.77, 2.33 và 0.67 log , đồng thời số lượng tế bào CD4 tăng lên lần lượt là 179, 159 và 53 tế bào/ $\mu$ l sau 1 năm điều trị (Mannheimer 2002). Hơn nữa, việc không tuân thủ điều trị còn có các ảnh hưởng lâm sàng khác ngoài những marker đại diện nói trên. Trong nghiên cứu ở Tây Ban Nha thấy nếu bệnh nhân không dùng đến trên 10% số thuốc thì nguy cơ tử vong sẽ tăng lên gấp 4 lần (Garcia 2002). Các kết quả này cũng được khẳng định ở những nghiên cứu khác (Maher 1999, Hogg 2000, Wood 2004).

Tỷ lệ bệnh nhân phải vào viện cũng thấp hơn ở nhóm tuân thủ tốt hơn (Paterson 2000). Hơn nữa, cũng phải lưu ý rằng bệnh nhân tuân thủ kém sẽ làm tăng nguy cơ lây truyền virus kháng thuốc.

Cần phải giải thích về những cơ chế cơ bản gây kháng thuốc cho bệnh nhân. Cũng phải nhấn mạnh rằng HIV khác hẳn những bệnh mạn tính khác, một khi đã tiến triển thành đợt biến kháng thuốc thì nó sẽ không thể tự mất đi. Tiểu đường, tăng huyết áp là một ví dụ hiệu quả về tác dụng này khi mà bệnh “cho phép” thỉnh thoảng quên một vài viên thuốc (đường huyết hoặc huyết áp có thể hạ xuống không khó khăn lắm vào ngày hôm sau), HIV thì lại khác. Chỉ cần một giai đoạn sai sót ngắn có thể gây những hậu quả không thể đảo ngược được và bất cứ một biến cố mới nào về vấn đề kháng thuốc cũng làm việc điều trị trở nên phức tạp và khó khăn hơn. Bệnh nhân cần được cảnh báo về đặc tính khác thường này của HIV. Những cuộc nói chuyện này cần được lặp đi lặp lại và trở thành một thành tố tiêu chuẩn của việc chăm sóc thông thường. Tập hợp những nhóm thảo luận điều trị đặc biệt theo đề xuất của các tổ chức hỗ trợ có thể rất hữu ích. Bảng sau cung cấp những gợi ý bổ xung.

Ngoài ra, rất nhiều chiến lược khác nhau đã được nghiên cứu để cải thiện sự tuân thủ. Chúng bao gồm việc thuê thêm y tá để gọi điện cho bệnh nhân thường xuyên. Một nghiên cứu ACTG lớn hiện nay đã chỉ ra rằng ít nhất thì việc gọi điện thoại thường xuyên cũng không ảnh hưởng gì đến việc tuân thủ (Collier 2005). Ngược lại, việc kết hợp với các nhóm tư vấn điều trị đặc biệt (ví dụ các nhóm trợ giúp bệnh nhân AIDS) lại chứng tỏ hiệu quả tốt.

#### **Mười hai bước để cải thiện sự tuân thủ**

1. Mỗi bệnh nhân phải được nhận một bản viết (rõ ràng) về kế hoạch điều trị, trong đó cần phải tóm tắt lại vào cuối buổi thăm bệnh. Bản kế hoạch đó phải có số điện thoại để phòng khi bệnh nhân có vấn đề hoặc khi cần hỏi lại thầy thuốc.
2. Bệnh nhân và thầy thuốc phải thống nhất với nhau về kế hoạch điều trị. Những lo lắng và những câu hỏi quan trọng của bệnh nhân cần phải được thảo luận.
3. Bệnh nhân cần phải có ấn tượng rằng công thức điều trị không phải được lựa chọn ngẫu nhiên mà đã tính toán đến những nhu cầu của họ.
4. Giải thích về một công thức điều trị mới hoặc một sự thay đổi điều trị cần phải có thời gian và không được hấp tấp - Mọi câu hỏi đều cần được trả lời.
5. Cần phải giải thích vì sao sự tuân thủ là rất quan trọng. Điều này cần phải được lưu ý nhắc lại trong mỗi cuộc nói chuyện – điều này không phải chỉ tiến hành mỗi lúc bắt đầu

hoặc thay đổi công thức điều trị mà cần phải trở thành một phần của quá trình trị liệu thông thường.

6. Cần giải thích về các tác dụng phụ có thể xảy ra cũng như những điều cần làm để làm giảm bớt chúng.
7. Các nhóm hỗ trợ và các kiểu hỗ trợ khác phải được áp dụng và đề nghị.
8. Việc hướng dẫn bệnh nhân trở lại khám nếu có bất kỳ vấn đề có thể gặp khi điều trị HAART là rất quan trọng. Việc cùng giải quyết sẽ tốt hơn rất nhiều so với việc bệnh nhân cố giải quyết chúng đơn độc ở nhà.
9. Bệnh nhân cần phải biết rằng cần phải đảm bảo đầy đủ công thức điều trị (không được có tình trạng “Tháng trước tôi vứt đi những viên thuốc to”).
10. Phải kê đơn thuốc rõ ràng nhằm tạo ra ý niệm thô sơ về tuân thủ. Cần phải diễn tả công khai mọi sự bất thường .
11. Trong giai đoạn đầu của liệu trình, cần thông báo cho bệnh nhân những thành công điều trị như sự giảm tải lượng virus cũng như tăng số lượng CD4.
12. Đảm bảo sự thận trọng lâm sàng để xác định sớm các dấu hiệu của sự chán nản, trầm cảm và có xử trí phù hợp.

### *Nếu tuân thủ kém*

Bất chấp mọi cố gắng, vẫn có một số bệnh nhân không thể cải thiện được sự tuân thủ. Thầy thuốc và nhân viên y tế được khuyên là không nên coi đó là cá biệt hoặc cảm thấy bị xúc phạm nếu thấy bệnh nhân không tham gia vào sự tiến bộ của y học. Dù rằng rất khó chấp nhận những quan điểm sống của người khác, bệnh tật và điều trị, sự dung nạp và sự chấp thuận vẫn phải là nền tảng cho mối tương tác giữa nhân viên y tế và bệnh nhân của họ. Một số nhân viên y tế, đặc biệt những người chỉ điều trị cho những nhóm bệnh nhân được lựa chọn riêng trong những bệnh viện các trường đại học, đôi khi quên mất các nguyên tắc thực hành y học thông thường. Duy trì cứng nhắc những nguyên lý của y học hiện đại cũng không giúp ích gì nhiều trong trường hợp này, và đặt bệnh nhân dưới áp lực thì thậm chí sẽ kém thành công hơn. Điều quan trọng là phác thảo rõ ràng và giải thích rõ vị trí của chính bệnh nhân.

Câu hỏi rằng: liệu những bệnh nhân tuân thủ kém có cần tiếp tục điều trị ARV nữa không thường không dễ trả lời. Mặt khác, có những bệnh nhân vẫn được hưởng ích lợi dù rằng điều

trị chưa phải đã tối ưu; hơn nữa, thuốc men vẫn còn quá đắt và cũng không thể kê quá dễ dàng. Nếu nghi ngờ bệnh nhân có thể tuân thủ kém từ ngay lần thảo luận đầu tiên, cần phải có những kiểm chế nhất định trong kê đơn.

Một điều nữa cũng phải lưu tâm là ý định phạm tội – đã có nhiều báo cáo lặp đi lặp lại về những bệnh nhân thông đồng với dược sỹ để lấy thuốc (ví dụ methadone) hay vì tiền. Bởi thế, các đơn kê ra phải được ký chứng thực ở nơi có thể. Nếu nghi ngờ về sự tuân thủ hoặc sự trung thực của bệnh nhân thì có thể cho xét nghiệm về nồng độ thuốc trong máu của bệnh nhân (tốt nhất là không báo trước).

### **Duesbergians – một môn phái trong y học HIV**

Những bệnh nhân từ chối điều trị kháng retrovirus là những ca bệnh đặc biệt. Những bệnh nhân này thường đã trải qua việc điều trị ở những bác sỹ tự gọi là “Duesbergians” (sau khi nhà virus học bất đồng quan điểm người Mỹ Peter Duesberg, người phủ nhận bất kỳ mối liên quan nào giữa AIDS và bệnh tật). Đối với đa số nhân viên y tế, rất khó khoanh tay đứng nhìn bệnh nhân theo số phận của họ. Các thông tin bàn bạc phải càng cụ thể càng tốt và tốt nhất là dưới dạng các văn bản viết. Dưới đây là một ví dụ thực tế:

Một bệnh nhân khoảng 40 tuổi có tiền sử không điều trị HIV đã lâu, số lượng CD4 là 30 tế bào/ $\mu$ l và có toxoplasma não, tình trạng bệnh toxoplasma tiến triển tốt lên sau 4 tuần điều trị (MRI gần nhất có hình ảnh tổn thương rải rác). Bệnh nhân vào phòng khám ngoại trú HIV. Về mặt lâm sàng, lúc đó bệnh nhân khá tốt và còn tỉnh táo, định hướng rõ ràng và hoàn toàn thích hợp để giải quyết tình trạng bệnh. Trong lúc trao đổi, bệnh nhân thẳng thừng từ chối lời đề nghị điều trị ARV ngay (“Người ta có thể chết vì AZT, và những thuốc khác thì cũng chẳng hơn gì”) cũng như điều trị kháng sinh. Bởi thế ông ta cũng không tiếp tục điều trị toxoplasma - điều khiến ông ta phải nhập viện ngay ngày đầu tiên vì tiêu chảy (chắc là do cryptosporidiosis), và các vấn đề về da (viêm da tăng tiết bã nhờn, tưa miệng), và sút cân nghiêm trọng (MAC?). Điều quan trọng là ông ta phủ nhận tất cả.

Trong những trường hợp như thế này, chúng tôi chắc chắn cho bệnh nhân ký vào các bảng thông tin. Mọi bệnh nhân đều được quyền và phải quyết định cho chính họ (nếu còn tỉnh táo) – nhưng họ phải được biết và được thông tin đầy đủ rằng họ đang làm gì. Điều rất quan trọng là dành cho bệnh nhân quyền kiểm soát: nếu họ thay đổi ý định (và tất nhiên, điều đáng cười ở trường hợp trên: nếu toxoplasma tái phát) họ có thể quay lại. ! Theo kinh nghiệm của chúng tôi, việc tranh cãi với các Duesbergians chẳng đạt được gì. Cái nhìn đối với thế giới của

những bệnh nhân này là đóng kín. Thảo luận kiểu bánh xe cầu nguyện - “con gà có trước hay quả trứng có trước” chỉ khẳng định lại những luận cứ cũ làm tốn thời gian và công sức vô ích. May mắn là những ca kiểu này ngày càng ít đi. Sự lan rộng ban đầu của chủ nghĩa hoài nghi về HAART đã giảm đi rõ rệt, bởi vì những thành công vượt trội trong vài năm qua. Và on trời: những nơi mà Peter Duesberg được chú ý thì đã trở nên yên tĩnh hơn, ít nhất thì cũng được như hoạt động HIV của ông ta. Trường phái này đang suy tàn.

## Tài liệu tham khảo

1. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2: 298. <http://amedeo.com/lit.php?id=16231970>
2. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001, 7:1016-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=11533704>
3. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 96-101. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16123689>
4. Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004, 305:1092.
5. Collier AC, Ribaud H, Mukherjee AL, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005, 192:1398-406. <http://amedeo.com/lit.php?id=16170757>
6. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249572>
7. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770544>
8. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12441806>
9. El-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. *AIDS* 2006; 20: 1109-16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16691061>
10. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. <http://hiv.net/link.php?id=203>
11. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J AAIDS* 2002, 31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
12. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001;344:824-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11248160>
13. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546786>
14. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Imm Defic Syndr* 2002, 30:105-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=12048370>
15. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. *J AIDS* 2006, 41:385-392. <http://amedeo.com/lit.php?id=16540942>
16. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet* 2004, 363:619-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14987889>
17. Gray R, Kigozi G, Serwadda D, et al. Randomized trial of male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda, Abstract 155LB, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30666.htm>
18. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.

## 6. Điều trị các tác dụng phụ

*Christiane Schieferstein, Thomas Buhk*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Bệnh nhân điều trị HAART thường gặp một số tác dụng phụ. Do đó, điều trị HIV cần sự cân bằng giữa lợi ích của ức chế HIV và nguy cơ độc tính của thuốc. Khoảng 25% số bệnh nhân ngừng điều trị trong vòng năm đầu do các tác dụng phụ (d'Arminio Monforte 2000). Một số lượng tương tự các bệnh nhân không uống đúng liều chỉ định do lo sợ tác dụng phụ (Chesney 2000). Những bệnh nhân bị tác dụng phụ nặng thường không tuân thủ (Ammassari 2001).

Bệnh nhân cần được tư vấn kỹ về các tác dụng phụ có thể xảy ra để họ nhận biết được và thông báo cho bác sỹ kịp thời. Việc này có thể cứu được tính mạng bệnh nhân, ví dụ trong trường hợp quá mẫn abacavir, hoặc phòng ngừa các tác dụng phụ gây tổn thương không hồi phục như bệnh lý thần kinh ngoại vi. Chuẩn bị tốt để đối phó với các vấn đề xảy ra và đưa ra các giải pháp hợp lý đều giúp tăng tính tuân thủ và khả năng chấp nhận điều trị của bệnh nhân. Tuy nhiên, tránh để bệnh nhân quá lo sợ về những thông tin này – các tờ hướng dẫn điều trị thường gây hoang mang. Đôi khi cũng khó phân biệt các triệu chứng do HIV và các triệu chứng do ART gây ra. Hỏi bệnh sử kỹ càng, các thuốc đang uống (kể cả các loại thuốc không cần đơn và các thuốc nguồn gốc thiên nhiên) là rất quan trọng. Cần đánh giá mức độ nặng nhẹ, sự thay đổi và tính lặp lại của các triệu chứng, và cần chẩn đoán phân biệt một số căn nguyên tiềm năng khác trước khi quy các triệu chứng này là do tác dụng phụ của điều trị.

Cần nhấn mạnh rằng đa số bệnh nhân dung nạp HAART rất tốt, thậm chí là sau nhiều năm. Tuy nhiên, cho dù không có triệu chứng, bệnh nhân cũng cần được theo dõi bởi một bác sỹ chuyên khoa về HIV ít nhất 3 tháng một lần, và thậm chí là thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu mới điều trị HAART (hàng tuần hoặc 2 tuần một lần). Một lần khám tiêu chuẩn cần bao gồm hỏi kỹ bệnh sử (dị ứng? các tác dụng phụ khác?), khám lâm sàng, đo các dấu hiệu sinh tồn và cân nặng. Cần xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận, tụy, điện giải (phosphate nếu bệnh nhân uống TDF), cholesterol, triglycerides và glucose khi đói.

Đối với hội chứng rối loạn phân bố mỡ, xem chương tương ứng.

### ***Các tác dụng phụ đường tiêu hóa***

Các vấn đề tiêu hóa là các tác dụng phụ thường gặp nhất của hầu hết các thuốc ARV – dẫn chất nucleoside, NNRTI và đặc biệt là PI – và thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị. Các triệu chứng điển hình là khó chịu ở bụng, chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn và nôn. Cảm giác bông

rất ở dạ dày, đau bụng, sôi bụng và táo bón đôi khi cũng xảy ra. Buồn nôn là một triệu chứng thường gặp của zidovudine; ỉa chảy hay gặp với zidovudine, didanosine và mọi PI, đặc biệt là lopinavir, fosameprenavir, nelfinavir, cũng như ritonavir liều “trẻ em”. Điều trị bằng zidovudine rất ít khi gây ra đau dạ dày, buồn nôn và nôn mức độ nặng khi mới điều trị, nếu xảy ra thì thường phải ngừng thuốc.

Ngoài việc gây khó chịu cho cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân, các tác dụng phụ đường tiêu hóa còn có thể gây mất nước, suy dinh dưỡng, sụt cân và giảm nồng độ thuốc trong huyết tương (nguy cơ kháng thuốc).

Trong phần lớn các ca, triệu chứng xảy ra lúc mới bắt đầu điều trị. Bệnh nhân cần được thông báo rằng các tác dụng phụ này thường sẽ hết sau 4-6 tuần điều trị. Nếu tác dụng phụ đường tiêu hóa xuất hiện sau một thời gian dài điều trị HAART, cần nghĩ đến các căn nguyên khác như viêm dạ dày hay ỉa chảy nhiễm khuẩn.

### **Buồn nôn và nôn**

Nếu uống thuốc lúc đói gây buồn nôn và nôn, phần lớn các thuốc có thể uống khi ăn. Nếu một thuốc (ví dụ didanosine, indinavir, rifampin) bắt buộc phải uống lúc đói, có thể ăn một chút bánh quy mặn ít béo để giúp giảm bớt cảm giác buồn nôn. Gừng, bạc hà hoặc chè hoa cúc hoặc kẹo cũng có thể hỗ trợ, cũng có thể thử ăn nhiều bữa nhỏ. Cần lưu ý với các thức ăn béo và sản phẩm sữa. Nên tránh cà phê, thuốc lá, rượu, aspirin và các thức ăn cay.

Nếu cần điều trị triệu chứng, có thể dùng metoclopramide. Dimenhydrinate, cimetidine, ranitidine hay ondansetron cũng có tác dụng. Thuốc chống nôn không nên chỉ dùng khi bệnh nhân đã có biểu hiện triệu chứng mà nên uống thường kỳ, tốt nhất là 30-45 phút trước HAART. Nếu uống thường xuyên, cần lưu ý các tác dụng phụ như rối loạn vận động. Sau một vài tuần, có thể giảm liều từ từ thuốc chống nôn. Nếu buồn nôn kéo dài trên 2 tháng, cần thay đổi phác đồ, nếu không sẽ có vấn đề về tuân thủ điều trị.

### **Ỉa chảy**

Đối với bệnh nhân ỉa chảy nhiều, cần ưu tiên điều trị mất nước và điện giải. Các căn nguyên khác gây ỉa chảy như nhiễm trùng đường tiêu hóa hoặc không dung nạp lactose cần được loại trừ. Cần tránh các thức ăn khó tiêu (đặc biệt các loại nhiều mỡ hay đường) và thay vào đó là các loại dễ tiêu (như khoai tây, gạo, mỳ). Cũng cần biết một số cách chữa tại nhà (xem bảng 1).

Nếu bệnh nhân mất nước và điện giải nhiều, có thể uống coke và bánh quy mặn, các nước uống cho thể thao, chè thảo dược hoặc các dung dịch điện giải (xem: Highleyman 2000, Sherman 2000). Dung dịch bù nước điện giải có thể được chế biến từ nước cam (5 quả), 800 ml nước đun sôi để nguội hoặc chè, một thìa cà phê muối iod và 2 thìa canh đường.

Các viên bột yến mạch có tác dụng tốt điều trị ỉa chảy do PI, đồng thời lại rẻ. Chúng được uống cùng với ART (liều 1500 mg mỗi ngày). Pancrelipase, một men tụy tổng hợp cũng có hiệu quả với ỉa chảy do PI.

Triệu chứng ỉa chảy do PI nhẹ bớt khi uống calci (Turner 2004) dưới dạng calci carbonate liều 500 mg ngày 2 lần. Tuy nhiên, do calci gắn với nhiều chất khác nên cần uống cách các thuốc điều trị HIV ít nhất 2 giờ.

Uống thêm glutamine (10-30 g/ngày) hoặc alanyl-glutamine (tới 44 g/ngày) cũng làm giảm ỉa chảy và tăng nồng độ ARV trong máu (Bushen 2004, Heiser 2004). Glutamine có thể mua được ở hàng thuốc hoặc đặt hàng qua mạng internet. Các probiotic như *Saccharomyces boulardii* và *Lactobacillus acidophilus* được dùng trong ỉa chảy nhiễm trùng và dự phòng ỉa chảy do kháng sinh. Chúng cũng có thể làm giảm bớt các triệu chứng của ỉa chảy do thuốc. Các báo cáo ca bệnh cho thấy *S.boulardiis* là một căn nguyên gây nhiễm nấm xâm nhập có thể dẫn tới tử vong. Bệnh nhân đặt các catheter nội mạch và đang điều trị kháng sinh có nguy cơ cao nhất (xem Enanche-Angoulvant 2005).

Ngoài ra, psyllium cũng có thể hiệu quả. Không nên dùng thuốc này cùng với loperamide hay dẫn xuất opioid hay cùng lúc với thuốc HIV.

Then chốt của điều trị triệu chứng ỉa chảy là loperamide, thuốc có tác dụng ức chế nhu động ruột (bắt đầu bằng liều 2-4 mg, sau đó tăng 2 mg cho tới liều tối đa 16 mg/ngày). Nếu loperamide không tác dụng, thử dùng dẫn xuất opioid (opium tincture, bắt đầu 5 giọt, tối đa 15-20 giọt), lưu ý nguy cơ tắc ruột khi quá liều. Trong một số ca bệnh, cần phối hợp nhiều loại thuốc chống ỉa chảy.

<b>Bảng 1: Các phương pháp điều trị tại nhà</b>
<b>Pectin</b> có trong táo (cả vỏ), chuối, cà rốt (súp, nấu chín), bánh mỳ St. John. Pectin là một loại sợi lương thực, không hấp thu mà gắn với nước và các chất độc trong ruột và làm giảm ỉa chảy.
<b>Cháo</b> Cháo nấu gạo hoặc cháo yến mạch
<b>Chất có tannin</b> Chè đen, chè xanh, blueberry khô (chè, bột), socola đen



## **Độc tính gan**

Tăng men gan khá phổ biến ở bệnh nhân điều trị HAART, và độc tính gan nặng xảy ra ở tới 6% bệnh nhân (Becker 2004) nhưng suy gan hiếm gặp (Nunez 2005). Biểu hiện độc gan phụ thuộc từng nhóm thuốc và loại thuốc cũng như các rối loạn chức năng gan có sẵn.

Nevirapine, ritonavir và tipranavir đã được biết là gây độc gan mức độ nặng và suy gan. Một số ca tử vong do suy gan đã được liên kết với nevirapine (Bjornson 2006, De Maat 2003, Law 2003). Các báo cáo ca bệnh suy gan do indinavir, atazanavir, efavirenz, nelfinavir và các dẫn chất nucleoside khác cũng đã được công bố (Carr 2001, Clark 2002). Các yếu tố nguy cơ gây độc gan nặng là tăng men transaminase từ trước điều trị, đồng nhiễm HBV và HCV, dùng các thuốc độc gan khác, điều trị PI, giảm tiêu cầu và suy thận (Servoss 2006, Sulkowski 2002). Bệnh nhân có bệnh gan từ trước cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng các thuốc này (Sulkowski 2004).

Phản ứng độc gan xảy ra ở các thời điểm khác nhau đối với các nhóm thuốc khác nhau: NNRTI thường gây phản ứng quá mẫn trong 12 tuần đầu, nucleoside dẫn tới mỡ hóa gan có lẽ do độc tính ty thể và thường sau 6 tháng điều trị (Montessori 2003). PI có thể gây độc cho gan ở bất cứ giai đoạn nào của điều trị - các bệnh nhân viêm gan mạn tính có nguy cơ cao nhất. Một căn nguyên nữa là hội chứng phục hồi miễn dịch khi điều trị HAART, gây tăng hoạt động ly giải tế bào với các tế bào gan mang virus viêm gan. Trong các PI, độc gan gặp nhiều nhất ở bệnh nhân uống atazanavir/r, indinavir/r và tipranavir/r (Sulkowski 2004).

### **Nevirapine**

Độc gan xảy ra nhiều hơn đối với nevirapine khi so sánh với các ARV khác. Các thể không có triệu chứng lâm sàng, thể có triệu chứng, thể suy gan cấp gây tử vong đều đã được mô tả (Bjornsson 2006). Các ca độc gan nặng và tử vong đã gặp trong khi điều trị dự phòng sau phơi nhiễm, nhưng chưa gặp nếu chỉ uống 1 liều nevirapine (Jackson 2003).

Các dữ liệu cho thấy nguy cơ độc gan có triệu chứng ở phụ nữ cao hơn nam giới, và cũng cao ở phụ nữ có CD4 > 250 và nam giới có CD4 > 400. Kết quả này chủ yếu lấy từ phân tích hồi cứu các bộ dữ liệu của Boehringer Ingelheim mà phần lớn là các bệnh nhân chưa từng điều trị. Trong một nhóm thuần tập các thai phụ chưa từng điều trị ARV ở Mozambique, độc gan nặng do nevirapine cũng thường gặp hơn ở CD4 cao (Jamisse 2007).

Phần Chỉ định và Cách dùng trong tờ hướng dẫn sử dụng của Viramine khuyến cáo không dùng nevirapine cho phụ nữ có CD4 trên 250 trừ khi lợi ích rõ ràng và áp đảo các nguy cơ (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm>).

Các nghiên cứu khác chỉ ra rằng ở những bệnh nhân virus đã được ức chế tốt nay chuyển sang dùng nevirapine để giảm lược phác đồ, nguy cơ độc gan và phát ban không hề tăng hơn và điều này không phụ thuộc giới tính hay CD4 (Mallolas 2006). Một nghiên cứu so sánh mô tiến hành trên 742 bệnh nhân điều trị nevirapine hoặc efavirenz đã không thấy có hiện tượng tăng độc gan ở bệnh nhân điều trị nevirapine nếu xét đến giới tính và CD4 (Manfredi 2006).

Một yếu tố nguy cơ là nhiễm HCV và nên tránh nevirapine nếu được (Tossonian 2006, de Lazzari 2006). Phụ nữ có BMI nhỏ hơn 18.5 kg/m<sup>2</sup> cũng có nguy cơ độc gan do nevirapine cao hơn (Sanne 2005).

Độc gan thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị (trong vòng 18 tuần đầu điều trị). Nếu men gan tăng trên 5 lần ngưỡng trên của bình thường (ULN), cần dừng nevirapine ngay. Nếu men gan sau đó trở về bình thường và nếu bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng của viêm gan, phát ban, các triệu chứng toàn thân hoặc biểu hiện khác của suy chức năng phủ tạng, có thể cân nhắc tùy từng ca bệnh để dùng lại nevirapine. Tuy nhiên, khi dùng lại phải theo dõi hết sức chặt chẽ. Nếu các bất thường chức năng gan tái phát, phải ngừng vĩnh viễn nevirapine. Nếu bệnh nhân có biểu hiện viêm gan trên lâm sàng (chán ăn, buồn nôn, vàng da...), cần ngừng ngay nevirapine và không bao giờ dùng lại nữa.

#### **Các thuốc ức chế protease (Protease inhibitors)**

Atazanavir và indinavir ức chế men UDP-glucuronosyltransferase của gan, làm tăng nồng độ bilirubin ở 47% số bệnh nhân. Tăng bilirubin thường không kèm theo các triệu chứng và dấu hiệu của tổn thương tế bào gan, và trên lâm sàng giống với hội chứng Gilbert. Tăng bilirubin máu tương quan với nồng độ ATV cao trong huyết tương (Smith 2006). Các bệnh nhân đồng hợp tử UGT1A1\*28 có nguy cơ tăng bilirubin máu do atazanavir hoặc indinavir rất cao. Tìm gen UGT1A1\*28 trước điều trị giúp phát hiện những người có nguy cơ, nhưng rất tốn kém (Rotger 2005, Rodriguez-Novoa 2007)..

Nồng độ bilirubin sẽ về bình thường sau khi ngừng thuốc. Nếu bilirubin chỉ tăng nhẹ (< 3 lần ngưỡng trên của bình thường ULN) và men gan bình thường, không nhất thiết phải thay đổi phác đồ. Nếu bilirubin liên tục tăng cao, cần ngừng thuốc: không ai biết được hậu quả lâu dài của tăng bilirubin (Sulkowski 2004).

Tipranavir có liên quan tới viêm gan lâm sàng và bệnh gan mật bù, kể cả tử vong. Trong một nghiên cứu pha III với 1458 bệnh nhân, tăng men gan độ 2-4 hay gấp hơn ở bệnh nhân điều trị tipranavir so với bệnh nhân điều trị các PI khác (có tăng cường ritonavir) (17,5 % so với 9,9 % sau 24 tuần, 24,4 % so với 12,8 % sau 48 tuần). Bệnh nhân nhiễm HBV hoặc HCV

mạn tính hoặc có men gan ban đầu cao đều có nguy cơ tăng men gan hơn nữa hoặc bệnh gan mất bù cao gấp 2.5 lần (Aptivus® Prescribing Information 2006).

Do tipranavir được chuyển hóa qua gan, nồng độ thuốc sẽ tăng lên ở bệnh nhân suy gan. Thuốc bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan mức độ Child-Pugh B hoặc C. Xét nghiệm chức năng gan và theo dõi về lâm sàng là bắt buộc trước và trong khi điều trị thuốc.

Ngoài các xét nghiệm về viêm gan virus (huyết thanh hoặc nếu cần thì sinh học phân tử), trước khi điều trị HAART cần siêu âm gan để đánh giá các bất thường cấu trúc, ví dụ viêm gan mỡ hóa do rượu hay xơ gan. Cần xét nghiệm chức năng gan 2 tuần một lần trong thời gian đầu khi mới điều trị nevirapine và PI, đôi khi phải thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có bệnh gan từ trước. Với đa số các thuốc, xét nghiệm hàng tháng nói chung là đủ. Nếu men gan tăng vừa (< 3.5 lần mức bình thường cao nhất) và không có triệu chứng lâm sàng, có thể tiếp tục điều trị và theo dõi kỹ. Nếu men gan tăng trên 3.5 lần, cần làm thêm các xét nghiệm khác, bao gồm cả siêu âm gan. Nếu đồng nhiễm HBV hay HCV, cần xem xét điều trị các virus đó. Nếu bệnh nhân có bệnh gan từ trước, có thể phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương. Không nhất thiết phải ngừng thuốc (ngoại trừ nevirapine).

Nếu men gan tăng muộn (sau 6 tháng điều trị), cần xem lại các xét nghiệm viêm gan virus, CMV, EBV cũng như siêu âm bụng. Toan lactic, phản ứng quá mẫn abacavir và các thuốc gây độc cho gan cũng cần được xem xét. Ngoài ra, cần làm khí máu (pH, kiềm dư và bicarbonate, lactate) và hỏi kỹ bệnh sử. Sinh thiết gan phát hiện các thoái hóa mỡ dạng túi lớn và vi hạt và các thay đổi của ty thể do NRTI là bằng chứng để xác định bệnh gan do dẫn chất nucleoside và phân biệt với các tổn thương gan khác.

Nếu bệnh nhân nhiễm HCV, cần điều trị viêm gan C trước khi điều trị HAART nếu có thể để giảm nguy cơ gây độc nặng cho gan (xem chương “Viêm gan C”). Nếu bệnh nhân nhiễm HBV, phác đồ HAART cần có lamivudine và/hoặc tenofovir. Bệnh nhân có bệnh gan từ trước cần được theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương, đặc biệt khi uống PI. Có thể chỉnh liều theo nồng độ thuốc huyết tương để tránh ngừng thuốc quá sớm. Tuy nhiên, không có mối liên quan nào giữa tổn thương gan và nồng độ nevirapine trong huyết tương.

Cuối cùng, không được bỏ qua các tương tác thuốc và độc tính gan do các loại thuốc khác (ví dụ thuốc ức chế men chuyển hoặc chống trầm cảm).

## **Các vấn đề về thận**

### **Tenofovir**

Tenofovir được cấp phép lưu hành từ 2001 và giống như hai thuốc gây độc thận khác là adefovir và cidofovir, nó là một dẫn chất nucleotide. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính thận phụ thuộc vào liều lượng. Độc tính thận nặng là hiếm, nhưng một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân có rối loạn chức năng thận (Crane 2007, Sax 2007). Trong một nghiên cứu, tăng creatinin máu xảy ra ở 2,2% bệnh nhân (Nelson 2007). Suy thận cấp, bệnh ống thận gần với hội chứng Fanconi, đái tháo nhạt nguồn gốc thận và bệnh lý xương do giảm phosphate (hiếm) cũng đã được báo cáo (Rollot 2003, Saumoy 2004, ). Các tổn thương ống lượn gần biểu hiện dưới dạng toan hóa ống lượn gần, có đường niệu mặc dù đường huyết bình thường, giảm phosphate, giảm uric máu, giảm kali máu, aminoacid trong nước tiểu và protein niệu. Độc tính thận xảy ra sau vài tháng, ít khi xảy ra sớm khi mới điều trị (Hansen 2004, Izzedine 2004, Rifkin 2004). Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiếp xúc với nồng độ tenofovir cao, suy thận từ trước, cân nặng thấp, tuổi cao, uống cùng các thuốc độc thận, amprenavir và didanosine. Ngoài ra, điều trị nhiều các thuốc ức chế men sao chéo ngược nhóm nucleoside có thể là một yếu tố nguy cơ (Saumoy 2004). Tuy nhiên, thậm chí ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ nào, vẫn có thể xảy ra độc tính thận (Barrios 2004).

Các báo cáo ca bệnh cho thấy điều trị tenofovir với lopinavir/r, atazanavir và ritonavir có thể làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận do protease có thể tương tác với sự vận chuyển các anion hữu cơ qua thận, dẫn tới tích lũy tenofovir trong các tế bào của ống lượn gần (Izzedine 2004, Rollot 2003, Zimmermann 2006). Tuy nhiên, đã có 3 nghiên cứu không thấy tăng rối loạn chức năng thận do tenofovir ở những bệnh nhân điều trị lopinavir/r, atazanavir hay ritonavir (Gallant 2005, Antoniou 2005, Crane 2007).

Trong trường hợp suy thận, đặc biệt ở những bệnh nhân nhẹ cân, nên tránh tenofovir nếu có thể, hoặc cần cân chỉnh khoảng cách liều thuốc. Nhà sản xuất khuyến cáo uống tenofovir mỗi 48 giờ ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30-49 mililit/phút và 2 lần mỗi tuần nếu độ thanh thải từ 10-20 mililit/phút. Trong những ca đó có thể khuyến cáo đo nồng độ thuốc trong máu.

Nồng độ creatinine bình thường có thể gây lạc hướng đặc biệt ở bệnh nhân nhẹ cân, chúng tỏ cần đo độ thanh thải creatinine trước khi điều trị tenofovir. Urine-beta2 microglobuline có thể là một dấu ấn nhạy hơn để xác định tổn thương ống thận do tenofovir (Gatanaga 2006). Các xét nghiệm chức năng thận như creatinine, ure, độ thanh thải creatinine, protein niệu, đường niệu, phosphate máu và nước tiểu là các xét nghiệm cần được làm mỗi 2 tuần.

Tenofovir không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có suy thận từ trước. Cũng nên tránh dùng cùng với các thuốc độc thận như aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hay interleukin-2. Thường các bất thường sẽ khỏi dần sau khi ngừng thuốc (Izzedine 2004, Rifkin 2004, Roling 2006).

Tăng creatine kinase (CK, CK-MB) là thường gặp khi điều trị tenofovir (Shere-Wolfe 2002). Phân tích nồng độ tổng và hoạt tính của isoenzyme CK-MB cho thấy bằng chứng của Macro CK-2 (Schmid 2006). Do đó tăng CK không phải là chỉ điểm của bệnh tim thiếu máu mà chỉ điểm sự xuất hiện của Macro CK-2 khi điều trị tenofovir. Tăng CK thường mất đi sau khi ngừng thuốc.

### **Indinavir**

Các vấn đề về thận hay xảy ra khi điều trị indinavir và do các tinh thể indinavir gây ra, các tinh thể này có thể tìm thấy được trong nước tiểu của tới 20% bệnh nhân. Khoảng 10% bệnh nhân có sỏi thận không phát hiện được trên X quang và gây cơn đau quặn thận. Sỏi thận chủ yếu xảy ra do nồng độ indinavir cao trong khi chỉ số khối cơ thể lại thấp, do các tương tác thuốc và do sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương ở mỗi bệnh nhân. Trong một nghiên cứu, uống indinavir/ritonavir 800/100 mg cùng với bữa ăn nhẹ làm giảm nồng độ đỉnh gây độc thận của indinavir, có lẽ là do thức ăn làm chậm sự hấp thu indinavir (Aarnoutse 2003). Trong trường hợp nghi ngờ nồng độ indinavir cao, có thể đo nồng độ thuốc vì mục đích trị liệu để chỉnh liều (Collin 2007). Không nhất thiết phải ngừng thuốc nếu chỉ có một cơn đau quặn thận. Trên 20% số bệnh nhân có bạch cầu niệu dai dẳng không triệu chứng cùng với suy giảm dần chức năng thận mà không có biểu hiện gì về thận tiết niệu (Dielemann 2003). Tuy nhiên, suy thận rất hiếm xảy ra (xem thêm chương HIV và bệnh thận).

### **Atazanavir**

Tương tự như indinavir với 19% thuốc được thải nguyên vẹn ra nước tiểu, 7% atazanavir cũng xuất hiện trong nước tiểu khi thử nghiệm ở người khỏe mạnh. Tuy vậy, ngược với indinavir, sỏi thận rất hiếm xảy ra với atazanavir. Chỉ có 3 báo cáo ca bệnh được công bố (Chang 2006, Pacanowski 2006, Anderson 2007), và Hệ thống báo cáo tác dụng phụ của US FDA đã xác định 30 ca sỏi thận có triệu chứng (Chan-Tack 2007).

## **Các tác dụng phụ thần kinh**

### **Bệnh lý thần kinh ngoại vi**

Bệnh lý thần kinh ngoại vi chủ yếu do các NRTI là zalcitabine, didanosine và stavudine gây nên. Bệnh thường biểu hiện bằng liệt cảm giác-vận động ở ngọn chi phân bố đều. Bệnh nhân thường than phiền về dị cảm và đau ở bàn tay và bàn chân, và nếu điều trị zalcitabine thì còn biểu hiện dị cảm quanh miệng. Các triệu chứng thường xuất hiện từ từ sau vài tháng điều trị. Bản thân HIV cũng có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại vi, nhưng dạng bệnh lý do thuốc trở nên rõ ràng sớm hơn và xuất hiện sau thời gian ngắn hơn. Bệnh nhân cần được thông báo rằng họ phải đến khám ngay nếu có biểu hiện điển hình của bệnh. Các yếu tố nguy cơ khác như thiếu vitamine B12, nghiện rượu, đái tháo đường, suy dinh dưỡng hoặc điều trị các thuốc gây độc thần kinh khác như INH cũng cần được chú ý tới. Các triệu chứng thường giảm dần trong hai tháng đầu sau khi ngừng thuốc, nhưng có thể nặng lên thoáng qua lúc đầu và thường là không phục hồi hoàn toàn. Do điều trị phức tạp và không có liệu pháp đặc trị, cần nhận biết sớm bệnh lý thần kinh ngoại vi để thay đổi phác đồ kịp thời. Căn nguyên gây bệnh phải được loại bỏ.

Một biện pháp dễ thực hiện để phát hiện bệnh lý thần kinh ngoại vi là thử nghiệm rung bằng một âm thoa. Âm thoa 64 Hz (Rydel-Seiffer) được đặt lên nền xương (ví dụ đốt ngón chân cái, mắt cá trong hoặc mắt cá ngoài) cả hai bên. Bệnh nhân cần thông báo cảm nhận rung từ lúc bắt đầu đến lúc kết thúc. Khi cường độ rung giảm dần, hai tam giác tiến lại gần nhau. Cường độ rung khi bệnh nhân không còn cảm nhận được sẽ được ghi lại (con số gần điểm giao cắt nhất). Từ đó có thể định lượng và so sánh với các thử nghiệm khác. Qua thử nghiệm đơn giản này, có thể nhận biết sớm và dễ dàng dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Ngoài việc điều trị triệu chứng bằng metamizole, acetaminophen (paracetamol), carbamazepine, amitriptyline, gabapentine và opioids, các phương pháp như châm cứu hay kích thích thần kinh qua da cũng có những thành công khác nhau. Uống thêm vitamin B cũng giúp bệnh lý thần kinh ngoại vi được cải thiện nhanh hơn. Nên tránh đi giày chật hoặc đứng lâu, đi lại nhiều; tắm nước lạnh có thể làm giảm đau trước khi đi ngủ.

### **Các rối loạn thần kinh trung ương**

Ở 40% số bệnh nhân, điều trị efvirenz dẫn tới các tác dụng phụ của thần kinh trung ương như ngủ gà, mất ngủ, ác mộng; thậm chí thay đổi khí chất, trầm cảm, mất nhân cách, hoang tưởng kiểu phân liệt, lú lẫn và có ý tưởng tự sát. Efavirenz làm thay đổi thời gian của một số giai

đoạn quan trọng của giấc ngủ, do đó bệnh nhân thường kêu là luôn nhớ lại các giấc mơ và lơ đãng vào buổi sáng (Moyle 2006).

Các tác dụng phụ này gặp chủ yếu trong những ngày đầu và tuần đầu điều trị. Chỉ 3% bệnh nhân cần ngừng thuốc. Có mối tương quan giữa nồng độ efavirenz cao trong máu và sự xuất hiện các triệu chứng thần kinh (Marzolini 2001).

Mặt khác, nồng độ efavirenz cao trong huyết tương có thể là do tương tác thuốc, do đó, cần khai thác bệnh sử dùng thuốc kỹ càng; ngoài ra, mức độ dung nạp thuốc của bệnh nhân cũng đóng vai trò quan trọng. Bệnh nhân cần được giải thích kỹ về các triệu chứng đó và trấn an họ rằng các triệu chứng thường sẽ mất đi sau một thời gian ngắn. Khả năng lái xe và vận hành máy có thể bị ảnh hưởng trong những tuần đầu tiên. Nếu bệnh nhân có biểu hiện lơ mơ và ngủ gà, cần tránh các hoạt động đó. Không nên bắt đầu điều trị efavirenz trước khi đi thi hoặc tham gia các sự kiện quan trọng khác.

Nếu các tác dụng phụ thần kinh trung ương tồn tại hơn 2-4 tuần, có thể dùng viên 200 mg để bệnh nhân chia 400 mg uống buổi tối và 200 mg uống buổi sáng. Chúng tôi đã thấy tác dụng phụ thần kinh trung ương giảm đi ở 50% số bệnh nhân. Không nên giảm liều từ 600 mg xuống 400 mg do nguy cơ thất bại và khả năng kháng thuốc cao.

Đo nồng độ thuốc từ tuần thứ hai là hợp lý nếu cần xác định quá liều, nhưng sau đó cách giải quyết cũng chỉ là tách liều 600 mg thành từng liều nhỏ (không nên giảm xuống liều 400 mg). Uống liều 400mg/200mg có thể làm giảm Cmax và khiến các tác dụng phụ nhẹ hơn.

Lorazepam có thể làm giảm các tác dụng phụ thần kinh trung ương, và haloperidol có thể dùng trong các cơn hoảng loạn và ác mộng, nhưng chỉ nên áp dụng cho các ca nặng bởi chúng cũng có tác dụng phụ và gây nghiện (lorazepam).

Efavirenz được chuyển hóa qua cytochrome P4502B6 (CYP2B6). Một nghiên cứu ở Mỹ cho thấy các biến thể ở allele CYP2B6, vốn phổ biến hơn ở người Mỹ gốc Phi so với người da trắng, khiến nồng độ efavirenz trong huyết tương cao hơn khi điều trị HIV (Haas 2004). Các tác dụng phụ thần kinh trung ương rất hiếm gặp ở các NNRTI khác. Nếu tác dụng phụ vẫn tồn tại trên 6 tuần sau khi tách liều, cần thay efavirenz bằng thuốc khác, ví dụ nevirapine.

### **Lamivudine/abacavir**

Trầm cảm, mất ngủ và thậm chí là loạn thần rất hiếm xảy ra hay tồi hơn khi điều trị lamivudine hoặc abacavir. Nếu bệnh nhân than phiền về các tác dụng phụ thần kinh trung ương, có thể coi lamivudine hay abacavir là một nguyên nhân (Foster 2004).

## **Các thay đổi huyết học**

Bản thân HIV có thể gây giảm toàn bộ các dòng tế bào. CD4 rất thấp vì thế có thể là do giảm bạch cầu quá mức. Trong trường hợp này tỷ lệ %CD4 và tỷ lệ CD4/CD8 có thể vẫn gần mức bình thường.

Một số thuốc ARV (đặc biệt là zidovudine) có khả năng ức chế tủy xương, đặc biệt là hồng cầu, từ đó dẫn tới thiếu máu (de Jesus 2004). Các bệnh nhân hay bị thiếu máu nhất là các bệnh nhân HIV giai đoạn nặng và có biểu hiện ức chế tủy xương từ trước, bệnh nhân đang trong chu kỳ hóa trị liệu hoặc bệnh nhân đang dùng các thuốc độc cho tủy xương như cotrimoxazole, pyrimethamine, amphotericin B, ribavirin, và interferon, hoặc dùng cùng các ARV khác.

5-10% số bệnh nhân điều trị zidovudine bị thiếu máu – thường trong 3 tháng đầu điều trị nhưng cũng có thể sau hàng năm (Carr 2001). Cần ngừng zidovudine trong các ca nặng, và đôi khi phải truyền máu. MCV luôn tăng, kể cả ở những bệnh nhân điều trị zidovudine mà không thiếu máu, và đây là một bằng chứng về tuân thủ tốt. Đôi khi ở các bệnh nhân thiếu máu cần phải thay Combivir™ bằng các thuốc riêng biệt Retrovir™ và Epivir™ với liều zidovudine thấp hơn Retrovir™ (250 mg). Ở bệnh nhân HIV giai đoạn nặng và kháng thuốc nhiều, không có lựa chọn nào khác để thay đổi sang thuốc ít độc tủy xương hơn, có thể tính đến khả năng dùng erythropoietin nhưng nên tránh dùng thuốc này lâu dài vì giá thành rất đắt (Henry 2004).

Bởi có giảm bạch cầu do thuốc, có thể xảy ra trường hợp cho dù virus được ức chế, số lượng T CD4 vẫn thấp cho dù ban đầu có tăng. Trong trường hợp này nên chuyển sang thuốc ít gây độc tủy xương hơn như stavudine, lamivudine, hầu hết các PI và toàn bộ NNRTI. Nên tránh zidovudine. Giảm bạch cầu có thể xảy ra khi điều trị indinavir, abacavir hoặc tenofovir.

Ở những bệnh nhân đang điều trị tenofovir và didanosine, người ta thấy số lượng CD4 giảm dần (xem chương về phác đồ ARV).

## **Tăng các đợt chảy máu**

Bệnh nhân HIV bị bệnh ưa chảy máu A hay B có thể tăng số lần chảy máu tự nhiên vào mô mềm và khớp sau vài tuần điều trị PI. Hiếm khi có chảy máu tiêu hóa và nội sọ. Căn nguyên chưa rõ (Tổng quan: Wilde 2000).

Trong quá trình thực hiện các thử nghiệm lâm sàng với tipranavir/r, nhà sản xuất đã nhận được 14 báo cáo về xuất huyết nội sọ, trong đó có 8 ca tử vong, ở 13/6840 bệnh nhân nhiễm



HIV-1. Cho tới nay không có thêm các báo cáo nào khác về xuất huyết nội sọ từ khi tipranavir được đưa ra thị trường.

Thời gian trung bình đến lúc xảy ra xuất huyết là 525 ngày khi điều trị tipranavir/r. Rất nhiều bệnh nhân còn có các yếu tố nguy cơ gây xuất huyết nội sọ khác như tổn thương thần kinh trung ương, chấn thương đầu, phẫu thuật thần kinh mới đây, bệnh lý đông máu, tăng huyết áp hoặc nghiện rượu hoặc đang dùng thuốc chống đông hoặc thuốc gây giảm tiểu cầu.

Trong một thí nghiệm in vitro, tipranavir có khả năng ức chế ngưng tập tiểu cầu. Không thấy các bất thường về chỉ số huyết học hoặc đông máu. Do đó, việc theo dõi thường xuyên các chỉ số đông máu là không cần thiết. Nên tránh dùng tipranavir/r ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nói trên. Điều này áp dụng cho các bệnh nhân điều trị thuốc chống ngưng tập tiểu cầu hoặc chống đông. Bệnh nhân phải được thông báo về các nguy cơ gây xuất huyết nội sọ (Important Safety Information, Boehringer Ingelheim 2006).

### **Các phản ứng dị ứng**

Phản ứng dị ứng khá phổ biến khi điều trị HIV. Chúng xảy ra ở mọi NNRTI, cũng như các dẫn chất nucleoside, abacavir (xem dưới) và các PI như amprenavir và atazanavir, tipranavir, darunavir. Do amprenavir, tipranavir và darunavir là sulfonamide, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamide. Khi không có nhiều lựa chọn, có thể giải miễn cảm amprenavir ở những bệnh nhân có tiền sử phát ban dát sẩn do amprenavir (Kohli-Pamnani 2005). Ban dát hay dát sẩn do atazanavir được báo cáo ở 6% số bệnh nhân và thường nhẹ, do đó không cần ngừng thuốc (Ouagari 2006).

### **Các NNRTI**

Nevirapine và delavirdine có thể gây phát ban nhẹ ở 15-20% bệnh nhân, 5-10% số này ngừng điều trị. Ban ít gặp hơn với efavirenz, và chỉ 2% số bệnh nhân phải ngừng thuốc (Carr 2001).

Dị ứng NNRTI là phản ứng toàn thân phục hồi được và biểu hiện điển hình là phát ban dát sẩn màu hồng, ngứa và tập tụ thành đám, phân bố chủ yếu ở tay và thân người. Có thể sốt trước khi phát ban. Các triệu chứng khác có thể là đau cơ (đôi khi đau nhiều), mệt mỏi và loét niêm mạc. Dị ứng thường xuất hiện ở tuần thứ 2 hoặc thứ 3. Phụ nữ hay bị dị ứng hơn và biểu hiện cũng nặng hơn (Bersoff-Matcha 2001). Nếu triệu chứng xảy ra sau 8 tuần, cần nghĩ đến căn nguyên là các thuốc khác. Các phản ứng nặng như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) hoặc viêm gan không vàng da đều hiếm (Rotunda 2003).

Cần ngừng điều trị ngay nếu có loét niêm mạc, phỏng nước, bong da, rối loạn chức năng gan (men transaminase tăng > 5 lần ngưỡng trên của bình thường) hoặc sốt > 39°C.

Nếu bệnh nhân có ban nghi ngờ do nevirapine, cần lưu ý khả năng độc gan và suy gan và phải làm xét nghiệm chức năng gan. Nếu bệnh nhân có ban và AST hay ALT tăng cần phải ngừng vĩnh viễn nevirapine.

Khoảng 50% các ca dị ứng NNRTI sẽ thoái triển mà không cần ngừng điều trị. Thuốc kháng histamine có thể giúp ích. Điều trị dự phòng bằng corticoid hay kháng histamine không đem lại hiệu quả đối với dị ứng nevirapine; trên thực tế, số phát ban còn nhiều hơn trong một số nghiên cứu (Knobel 2001, Montaner 2003, The Grupo Estudio 2004). Sau khi bị dị ứng nặng, cần dừng vĩnh viễn các thuốc gây phản ứng.

### **Quá mẫn abacavir**

Abacavir gây phản ứng quá mẫn (HSR) có thể nguy hiểm đến tính mạng nếu không phát hiện kịp thời. Phản ứng này xảy ra ở 4-8% số bệnh nhân (tổng quan: Hewitt 2002, Clay 2002). Tỷ lệ cao hơn ở các bệnh nhân dùng thuốc ngày 1 lần, bệnh nhân chưa bao giờ uống ART, bệnh nhân dị ứng nevirapine và bệnh nhân nhiễm HIV cấp. HSR xảy ra sau khoảng 8 ngày và trên 90% là trong vòng 6 tuần đầu.

Quá mẫn abacavir có mối tương quan rất mạnh với kháng nguyên bạch cầu người allele HLA-B\*-5701, có lẽ thông qua các tế bào CD8 hạn chế HLA-B\*-5701 (Phillips 2005). Loại các bệnh nhân có HLA-B\*-5701 khỏi danh sách điều trị abacavir sẽ giúp tránh được rất nhiều các ca HSR (Rauch 2006, Zucman 2007, Mallal 2007). Có thể tiến hành định loại HLA hoặc đếm dòng tế bào (flow cytometry) để phát hiện HLA-B57 (Martin 2006) sẽ là một hướng hợp lý và có hiệu quả trong tương lai. Một cách tiếp cận khác đơn giản hơn và rẻ hơn là sàng lọc men sao chép ngược của HIV tìm dấu ấn của đột biến trốn thoát lympho T gây độc có liên quan tới B\*-5701 nằm trên codon 245 của RT thông qua xét nghiệm kháng thuốc thông thường (Chui 2007).

Ban do quá mẫn abacavir thường tách biệt nhau, khác với ban do nevirapine và efavirenz; ở 30% số bệnh nhân có thể không có ban. Khoảng 80% bệnh nhân có sốt. Ngoài biểu hiện mệt mỏi (ngày càng nặng hơn!), các triệu chứng khác bao gồm các biểu hiện đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng. Các triệu chứng hô hấp như khó thở, ho và đau họng rất hiếm gặp. Các thay đổi về công thức máu, tăng transaminase gan, phosphatase kiềm, creatinine và LDH đều có thể gặp trong HSR. Bạch cầu ái toan thường không tăng. Một ca hội chứng Stevens-Johnson đã được thông báo (Bossi 2002).

Bắt đầu điều trị cả abacavir và NNRTI cùng lúc là không được khuyến cáo do sẽ khó phân biệt được phản ứng dị ứng do NNRTI với HSR. Nếu abacavir là một thành phần của phác đồ khởi đầu và bệnh nhân có các triệu chứng kiểu cúm, cũng khó phân biệt giữa hội chứng phục hồi miễn dịch (IRIS) và HSR; do đó điều trị HIV cần được theo dõi bởi một bác sỹ chuyên khoa về HIV. HSR được chẩn đoán trên lâm sàng nhưng phân biệt với một nhiễm trùng đồng thời khác thường rất khó. Các tiêu chuẩn gợi ý tới HSR là các triệu chứng xuất hiện trong vòng 6 tuần đầu, càng nặng khi tiếp tục uống thuốc và có các biểu hiện tác dụng phụ đường tiêu hóa. Nếu abacavir được ngừng đúng lúc, HSR sẽ thoái lui hoàn toàn trong vài ngày. HSR có thể gây tử vong nếu không được chẩn đoán. Sau khi ngừng abacavir, cần điều trị hỗ trợ bằng truyền dịch và có thể cả corticoid.

Nếu biểu hiện HSR không rõ và vẫn tiếp tục uống abacavir, bệnh nhân cần được khám hoặc liên lạc qua điện thoại hàng ngày để đảm bảo xử lý kịp thời khi biểu hiện lâm sàng tồi đi. Khi đã chẩn đoán HSR, không được dùng lại abacavir do có thể gây tử vong. Nếu HSR không rõ ràng, có thể thử dùng lại abacavir trong điều kiện bệnh nhân nội trú. Khi đã ngừng điều trị, cần lưu ý rằng HSR có thể xuất hiện ngay lần đầu tiên khi dùng lại, cho dù trước đó chưa bao giờ bị HSR hoặc sau khi chuyển từ ngày 2 lần sang ngày 1 lần (Gervasoni 2007).

Khi điều trị abacavir cần tư vấn cẩn thận kỹ càng (và ghi lại cho bệnh nhân) về khả năng xuất hiện và các triệu chứng của HSR. Bệnh nhân cần biết liên hệ với ai khi nghi ngờ HSR, kể cả buổi đêm và cuối tuần. Tuy nhiên cũng không nên dọa bệnh nhân khiến họ phải tự ngừng thuốc quá sớm.

### **Toan lactic**

Khi so sánh với tăng acid lactic máu không triệu chứng, vốn xảy ra ở 15-35% số bệnh nhân điều trị NRTI (Carr 2001, Hocqueloux 2003), toan lactic hiếm gặp hơn nhưng là một biến chứng đe dọa tính mạng. NRTI gây độc tính ty thể bằng cách ức chế DNA polymerase của ty thể (xem thêm chương về Độc tính ty thể).

Toan lactic xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân điều trị stavudine và didanosine, ít gặp hơn đối với zidovudine, abacavir và lamivudine. Yếu tố nguy cơ bao gồm béo phì, nữ giới, mang thai và điều trị cùng với ribavirin hay hydroxyurea, giảm độ thanh thải creatinine và mức T CD4 tối thiểu thấp (Bonnet 2003, Butt 2003, Wohl 2006). Nếu cần phải điều trị ribavirin, cần phải thay didanosine.

Triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu (mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau bụng, sút cân và khó thở) và có thể xuất hiện đột ngột hoặc từ từ. Xét nghiệm máu thấy tăng lactate máu

kèm theo hoặc không kèm theo toan chuyển hóa (cần lấy máu không garo và cho vào ống có fluoride oxalate để lạnh, vận chuyển trong đá lạnh và đo lactate trong vòng 4 giờ). CPK, LDH, lipase, amylase, men gan và khoảng trống ion có thể tăng, bicarbonate giảm. Mỡ hóa gan có thể thấy trên siêu âm hoặc CT.

Các ca toan lactic nặng có thể xảy ra mà không có các tiền triệu của tăng acid lactic máu. Do đó không cần phải theo dõi thường kỳ nồng độ lactate, tăng lactate không có giá trị dự báo và có thể dẫn tới thay đổi phác đồ không cần thiết (Brinkman 2000, Tan 2006, Vrouenraets 2002). Ngược lại, khi bệnh nhân đã có triệu chứng mệt, sút cân đột ngột, khó chịu ở bụng, buồn nôn, nôn hay khó thở, đặc biệt bệnh nhân có thai đang điều trị NRTI và các bệnh nhân được tái sử dụng NRTI sau một đợt toan lactic, cần phải đo nồng độ lactate ngay (Carr 2003).

Khi nồng độ lactate trong khoảng 3-5 mmol/l, có thể theo dõi cẩn thận (xem Brinkman 2001). Nếu làm được xét nghiệm kháng thuốc, có thể xem xét thay đổi phác đồ NRTI, ví dụ chuyển từ stavudine/didanosine sang abacavir, zidovudine hay tenofovir. Nếu lactate cao trên 5 mmol/l, cần ngừng ngay NRTI và điều trị hỗ trợ, ví dụ điều chỉnh toan máu. Xem chương Độc tính ty thể để biết cách điều trị toan lactic. Tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân có lactate trên 10 mmol/l là khoảng 80% (Falco 2002).

### **Hoại tử vô mạch**

Tỷ lệ mắc hoại tử vô mạch không triệu chứng là 0.4% trong số bệnh nhân HIV, cao hơn so với quần thể dân cư chung (Lawson-Ayayin 2005). Chưa thể khẳng định mối liên quan tới PI (Miller 2002, Loiseau-Peres 2002). Yếu tố nguy cơ gây hoại tử vô mạch là nghiện rượu, tăng lipid máu, điều trị steroid, tăng đông máu, bệnh hemoglobin, chấn thương, nghiện thuốc lá và viêm tụy mạn tính. Tải lượng virus và các chỉ số miễn dịch không liên quan tới nguy cơ hoại tử vô mạch (Miller 2002, Mondy 2003, Lawson-Ayayin 2005).

Vị trí hay gặp nhất của hoại tử là chòm xương đùi, và ít hơn là chòm xương cánh tay. Đầu tiên bệnh nhân kêu đau khi vác nặng, sau đó triệu chứng ngày càng nặng sau nhiều ngày, nhiều tuần. Các giai đoạn đầu có thể không triệu chứng, nhưng sau đó là triệu chứng đau xương và giảm vận động. Hoại tử chòm xương đùi gây đau vùng bẹn, có thể lan xuống gối.

Mọi bệnh nhân điều trị HAART, đặc biệt là bệnh nhân có các nguy cơ khác (steroid!) cần được theo dõi kỹ nếu có biểu hiện đau vùng bẹn. Kể cả ở những bệnh nhân chỉ đau nhẹ ở xương và khớp, nên chụp MRI sớm do xét nghiệm này nhạy hơn X quang thường. Chẩn đoán và điều trị sớm có thể giảm đau, cải thiện vận động và phẫu thuật.

Nếu đã chẩn đoán xác định, bệnh nhân nên được gửi tới một bác sỹ phẫu thuật chỉnh hình càng sớm càng tốt. Các chiến lược khác cũng có thể áp dụng để giảm hủy xương khớp và giảm đau, tùy thuộc giai đoạn bệnh, vị trí và mức độ nặng. Ở giai đoạn sớm, tránh vác nặng và sử dụng vật đỡ (nạng) là đủ. Giảm ép bằng phẫu thuật là một lựa chọn khác: khoan một vài lỗ ở cổ hoặc chỏm xương đùi, khiến các mạch máu mới được tạo ra và giảm áp lực trong xương. Trong giai đoạn muộn, khả năng thành công giảm đi khi kích thước vùng hoại tử tăng. Biện pháp mở xương (osteotomy) có nhược điểm là làm giảm vận động của bệnh nhân trong thời gian dài. Trong các trường hợp nặng, thường cần phải thay khớp toàn bộ (total endoprosthesis (TEP)).

Cần xác định và loại bỏ các yếu tố nguy cơ. Nếu được, ngừng steroid. Chưa có đủ dữ liệu để xác định liệu chuyển sang phác đồ không PI có giúp cải thiện bệnh hay không (Mondy 2003). Nên tập luyện, và các thuốc chống viêm không steroid như ibuprofen là lựa chọn để điều trị giảm đau.

### ***Loãng xương/xốp xương***

Bệnh nhân HIV có mật độ xương thấp hơn người không nhiễm (Loiseau-Peres 2002). Mật độ xương được đo bằng độ hấp thụ tia X (ví dụ DEXA). Kết quả được ghi dưới dạng số độ lệch chuẩn (T-score) tính từ giá trị trung bình của người trẻ khỏe mạnh. Giá trị giữa -1 và -2,5 SD được coi là xốp xương (osteopenia), giá trị trên -2,5 SD được coi là loãng xương (osteoporosis).

Ngoài nhiễm HIV, các yếu tố khác như suy dinh dưỡng, giảm mô mỡ, điều trị steroid, suy sinh dục, ít vận động và điều trị PI, NNRTI được coi là có vai trò bệnh sinh trong bệnh lý này. Loãng xương và xốp xương thường không triệu chứng. Loãng xương thường xảy ra ở đốt sống, cẳng tay và háng.

Các xét nghiệm sau cần được tiến hành ở mọi bệnh nhân AIDS: chụp X quang cột sống thắt lưng thẳng và nghiêng, đo mật độ xương (DEXA) của cột sống thắt lưng và khớp háng; và các xét nghiệm máu như calci máu, phosphate và phosphatase kiềm. Xốp xương cần được điều trị bằng vitamin D 1000 IE mỗi ngày và chế độ ăn giàu calci hoặc viên calci 1200 mg/ngày. Bệnh nhân cần được khuyên vận động và bỏ rượu, thuốc lá. Trong trường hợp loãng xương, cần thêm bisphosphonates (ví dụ alendronat 70 mg tuần 1 lần). Viên thuốc cần uống lúc đói trước bữa ăn sáng 30 phút, và phải giữ tư thế đứng thẳng ít nhất 30 phút. Không được uống calci vào ngày dùng thuốc này. ARV không nên dùng cùng calci. Do testosterone

ức chế hủy cốt bào, cần điều trị suy sinh dục. Tránh uống rượu và hút thuốc, và tập thể dục thường xuyên là một phần quan trọng của liệu trình điều trị.

## **Một số tác dụng phụ đặc biệt**

### **Enfuvirtide (T-20)**

Tác dụng phụ đặc trưng của enfuvirtide là phản ứng tại chỗ tiêm (ISR) với sản cục màu hồng, ngứa, bầm máu, đau và khó chịu. Gần như mọi bệnh nhân đều bị, tuy nhiên đa số là nhẹ. Do đó ISR rất hiếm khi cản trở điều trị, và chỉ 3-7% số bệnh nhân phải ngừng điều trị (Lazzarin 2003). Bác sỹ và bệnh nhân cần quen dần với kỹ thuật tiêm và cách xử trí ISR. Kỹ thuật tiêm tốt (bao gồm đảm bảo vô trùng) và thay đổi vị trí tiêm (xem Bảng 1) là các biện pháp hiệu quả nhất giảm tỷ lệ mắc và độ nặng của ISR, kể cả giảm các biểu hiện liên quan như nhiễm trùng. Xử trí tốt ISR có thể làm giảm phản ứng (xem Bảng 1, Clotet 2004, Buhk 2004).

Giải mẫn cảm có thể tiến hành với các ban dị ứng của enfuvirtide vốn hiếm xảy ra (Shahar 2005). Một tác dụng phụ khác, thấy sau 48 tuần ở nghiên cứu TORO là tỷ lệ viêm phổi do vi khuẩn cao hơn ở bệnh nhân tiêm enfuvirtide (cả gram âm và gram dương). Căn nguyên chưa rõ. Vậy bệnh nhân điều trị enfivirtide cần được theo dõi phát hiện viêm phổi (Clotet 2004, Tashima 2003).

Bệnh nhân điều trị enfivirtide và lữ hành đến các nước khác cần được chuẩn bị các câu hỏi về vật dụng tiêm. Mang theo một chứng nhận y tế rằng bệnh nhân cần điều trị tiêm dưới da sẽ giúp tránh các trường hợp khó chịu.

<b>Bảng 1: Gợi ý dự phòng và xử trí các phản ứng tại chỗ tiêm (ISR) và các tác dụng phụ khác do tiêm (Clotet 2004)</b>
--

<b>Kỹ thuật tiêm tốt</b>
--------------------------

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Đảm bảo dung dịch ở nhiệt độ phòng</li><li>▪ Tránh tiêm vào cơ bằng cách để kim nghiêng 45-90 độ tùy thuộc thể trạng</li><li>▪ Tiêm chậm</li><li>▪ Đảm bảo vô trùng (rửa tay, đi găng, lau sạch vùng tiêm và vỏ lọ bằng bông cồn, không chạm vào kim)</li><li>▪ Tìm các nơi có mô dưới da cứng, tránh tiêm vào những nơi đã có ISR từ trước</li><li>▪ Tránh các vùng phát ban hoặc vùng có chai</li><li>▪ Tránh tiêm vùng quanh thắt lưng</li><li>▪ Chuyển vị trí tiêm (bụng, đùi, tay) và không bao giờ tiêm 2 lần liên tiếp vào cùng 1 điểm</li><li>▪ Xoa nhẹ sau tiêm</li></ul> |
|--|

<b>Xử trí ISR</b>
-------------------

1. Đau
--------

- Gây tê tại chỗ (ví dụ lidocaine gel)
  - Uống giảm đau trước tiêm (ví dụ ibuprofen hay metamizole)
  - Gây tê vùng tiêm bằng đá lạnh hoặc túi chườm lạnh trước khi tiêm
2. Xử trí ngứa
- Uống kháng histamine
  - Kem hoặc dung dịch bôi làm mềm (không cồn và không chất thơm)

## Emtricitabine

Khoảng 2% số bệnh nhân điều trị emtricitabine có biểu hiện rối loạn sắc tố da, thường dưới dạng tăng sắc tố ở bàn tay và bàn chân. Biểu hiện này thường gặp hơn ở người châu Phi (Nelson 2004).

## Tài liệu tham khảo

1. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Faetkenheuer G, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir Ther.* 2003; 8:309-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14518700>
2. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:445-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744832>
3. Anderson PL, Lichtenstein KA, Gerig NE, et al. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS* 2007;21:1060-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=17457108>
4. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med.* 2005; 6:284-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=16011534>
5. Aptivus® Prescribing Information. Boehringer Ingelheim 2006. [http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2006/Aptivus\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2006/Aptivus_PI.pdf)
6. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060449>
7. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S49-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986275>
8. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11118391>
9. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006, 38:33-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16054882>
10. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1324-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746780>
11. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228837>
12. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14:2801-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
13. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371695>
14. Buhk T. Einsatz von Fusionsinhibitoren. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): *AIDS Kongressband der Münchner AIDS-Tage 2004*. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2004
15. Bushen OY, Davenport JA, Bezerra Lima A , et al. Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanine-Glutamine in a Randomized Controlled trial in Northeast Brazil. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1764–70 <http://amedeo.com/lit.php?id=15227625>

## 7. Hội chứng rối loạn phân bố mỡ

*Georg Behrens, Reinhold E.Schmidt*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Đại cương**

Hội chứng rối loạn phân bố mỡ (lipodistrophy) trong HIV bao gồm các biến chứng về chuyển hóa và thay đổi sự phân bố mỡ của cơ thể; và hội chứng này có vai trò quan trọng trong điều trị HIV. Các bất thường về chuyển hóa có thể dẫn tới nguy cơ mắc các bệnh tim mạch mà hiện hậu quả vẫn còn chưa rõ. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã cho thấy có sự giảm chất lượng cuộc sống ở các bệnh nhân có thay đổi ngoại hình do rối loạn phân bố mỡ, dẫn đến giảm tuân thủ điều trị. Mặc dù có những tác động đáng kể của hội chứng rối loạn mỡ như vậy, bệnh sinh, cách phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị hội chứng này hiện còn nhiều điều chưa biết. Các dữ kiện hiện thời cho thấy bệnh sinh của hội chứng này có sự kết hợp nhiều yếu tố trong đó HIV, phác đồ điều trị và các yếu tố của bản thân bệnh nhân có vai trò quan trọng nhất. Hội chứng này chưa có định nghĩa rõ ràng chứng tỏ biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, dẫn tới khó khăn trong chẩn đoán và so sánh kết quả giữa các nghiên cứu lâm sàng. Các chiến lược điều trị và dự phòng cho tới nay vẫn chỉ thành công một cách hạn chế. Do đó, các khuyến cáo phổ thông hiện nay là thay đổi chế độ ăn, lối sống, thay đổi phác đồ điều trị (thay PI bằng NNRTI hoặc thay d4T và AZT bằng ABC hoặc TDF), và sử dụng các thuốc tác động lên chuyển hóa. Trong chương này chúng tôi tổng kết bệnh sinh, chẩn đoán và điều trị hội chứng rối loạn mỡ do HIV.

### **Biểu hiện lâm sàng**

Rối loạn phân bố mỡ được mô tả ban đầu là một rối loạn di truyền hoặc mắc phải, đặc trưng bởi tình trạng mất lớp mỡ dưới da khu trú hoặc toàn thân. Các dạng rối loạn phân bố mỡ không do HIV như rối loạn phân bố mỡ bẩm sinh hoặc gia đình thường có tỷ lệ mắc rất thấp. Các dạng này nói chung thường có các rối loạn chuyển hóa phức tạp và khó điều trị. Thuật ngữ “hội chứng rối loạn phân bố mỡ” trong HIV được đưa ra để mô tả một biểu hiện phức tạp bao gồm sự tái phân bố mỡ bất thường và các rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân HIV điều trị PI (Carr 1998). Nhưng thậm chí nhiều năm sau khi hội chứng được mô tả, vẫn chưa có một định nghĩa thống nhất về hội chứng này ở bệnh nhân HIV. Do đó chẩn đoán rối loạn phân bố mỡ trên lâm sàng thường dựa vào đánh giá cá nhân hơn là dựa vào một hệ thống phân loại có sẵn. Cuối cùng, những thay đổi phân bố mỡ là một quá trình biến động. Trong đa số các ca bệnh, rối loạn phân bố mỡ chỉ được chẩn đoán khi mô mỡ đã mất một lượng đáng kể.



Hội chứng rối loạn phân bố mỡ do HIV bao gồm các thay đổi trên lâm sàng và thay đổi về chuyển hóa (Behrens 2000). Dấu hiệu lâm sàng rõ nhất là mất mô mỡ dưới da ở mặt (quanh ổ mắt, thái dương), chi và mông. Các nghiên cứu tiền đã mô tả hiện tượng tăng mỡ ở chi trong những tháng đầu, sau đó mỡ sẽ mất dần trong các năm sau đó (Mallon 2003). Mất mỡ ngoại vi đi kèm với tăng tích mỡ ở tạng, gây các triệu chứng nhẹ về tiêu hóa. Tăng tích mỡ ở thân mình xuất hiện sau khi điều trị và duy trì như vậy (Mallon 2003). Hiện tượng béo phì ở phủ tạng xuất hiện đơn thuần chỉ ở một số nhỏ bệnh nhân. Nghiên cứu Tái phân bố mỡ và thay đổi chuyển hóa trong nhiễm HIV (FRAM), một phân tích cắt ngang lớn trên bệnh nhân nam giới nhiễm HIV và quần thể nam giới đối chứng đã thấy rằng teo mỡ ngoại vi thường gặp ở bệnh nhân HIV hơn so với nhóm chứng (38.3% vs. 4.6%,  $p=0.001$ ), trong khi tích mỡ trung tâm lại ít hơn (40.2% vs. 55.9%,  $p=0.001$ ). Trong số bệnh nhân nhiễm HIV, sự xuất hiện tích mỡ trung tâm không liên quan thuận chiều tới teo mỡ ngoại vi (tỷ suất chênh = 0.71, 95%CI: 0.47 - 1.06,  $p=0.10$ ). Nam giới nhiễm HIV (tuổi 33-45) cho dù có hay không có teo mỡ đều có mô mỡ dưới da ít hơn so với nhóm chứng và chân và thân dưới bị ảnh hưởng nhiều hơn so với thân trên. Tăng tích mỡ có thể thấy ở vùng mỡ ở gáy (bướu trâu) hoặc lan tỏa trong cơ và trong gan. Bệnh nhân nữ đôi khi than phiền là vú to và đau, và đây được coi là do hội chứng rối loạn phân bố mỡ. Ngày càng có nhiều bằng chứng rằng các biểu hiện lâm sàng chính – mất mỡ, béo phì trung tâm và phối hợp 2 biểu hiện đó – là kết quả của nhiều quá trình bệnh sinh khác nhau.

Tỷ lệ mắc hội chứng rối loạn phân bố mỡ được ước tính là khoảng 30-50% dựa trên các nghiên cứu cắt ngang. Một nghiên cứu dọc trong 18 tháng sau khi bắt đầu điều trị đưa ra tỷ lệ 17%. Rối loạn phân bố mỡ mà đặc biệt là teo mỡ được phát hiện nhiều nhất ở bệnh nhân điều trị phác đồ có nucleoside và PI, mặc dù mọi phác đồ kết hợp đều có thể gây tái phân bố mỡ. Nguy cơ của hội chứng này tăng lên khi thời gian điều trị dài hơn, tuổi bệnh nhân cao hơn và mức độ suy giảm miễn dịch. Rối loạn phân bố mỡ đã được thông báo trong quá trình điều trị cả nhiễm HIV cấp tính lẫn mạn tính và thậm chí cả sau khi điều trị dự phòng sau phơi nhiễm. Trẻ em cũng có thể bị như người lớn và tái phân bố mỡ xảy ra sớm sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi điều trị. Sự tiến triển của từng thành phần lâm sàng của hội chứng rối loạn phân bố mỡ rất khác nhau. Mất mỡ dưới da xảy ra chủ yếu với NRTI. Dẫn chất nucleoside gây mất mỡ rõ nhất là zidovudine và d4T, đặc biệt khi d4T dùng kèm theo ddI. TDF kết hợp 3TC và EFV gây mất mỡ ít hơn so với d4T khi kết hợp 3TC và EFV ở bệnh nhân chưa từng điều trị. Thường thì các biến đổi phức tạp về chuyển hóa đi kèm các thay đổi về ngoại hình mô tả ở trên. Các biến đổi đó bao gồm kháng insulin ngoại vi và tại gan, mất dung nạp glucose, tiểu

đường type 2, tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu, tăng acid tự do (FFA) và giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Các bất thường chuyển hóa này xuất hiện và nặng thêm trước khi có các biểu hiện lâm sàng của tái phân bố mỡ. Tỷ lệ mắc kháng insuline và giảm dung nạp đường theo y văn là từ 20-50% tùy từng thiết kế nghiên cứu và phương pháp đo. Tiểu đường điển hình ít gặp hơn với tỷ lệ 1-6%. Các bệnh nhân rối loạn phân bố mỡ có tỷ lệ mắc các rối loạn chuyển hóa cao nhất.

Tăng mỡ máu là một tác dụng phụ thường gặp của ARV, đặc biệt ở các phác đồ có PI. Do nhiều bệnh nhân HIV vốn đã có HDL thấp, ARV không gây giảm thêm HDL. Tăng triglyceride máu, đặc biệt ở những bệnh nhân có các thay đổi về mỡ toàn thân, là bất thường mỡ máu hàng đầu, có thể xuất hiện đơn lẻ hoặc kèm theo tăng cholesterol máu. Một vài tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi phác đồ, mức lipid trong máu thường đạt ngưỡng bình nguyên và duy trì như vậy. Mọi PI đều có thể gây tăng lipid máu mặc dù mức tăng là khác nhau. Ví dụ atazanavir (Reyataz™) ít gây rối loạn mỡ và kháng insulin hơn cả. Ngược lại, ritonavir (Norvir™) thường gây tăng triglyceride và mức tăng tương quan với nồng độ thuốc.

Các rối loạn mỡ máu do điều trị thường đặc trưng bởi tăng VLDL giàu triglyceride và tăng LDL nhưng ở mức thấp hơn. Xét nghiệm kỹ hơn sẽ thấy tăng apolipoprotein B, CIII và E. Tăng lipoprotein đã gặp ở bệnh nhân điều trị PI. Tăng cholesterol nhẹ cũng có thể xảy ra khi điều trị efavirenz (Sustiva™) nhưng không điển hình khi điều trị nevirapine (Viramune™). Các phác đồ có d4T thường gây tăng triglyceride toàn phần và cholesterol rõ và sớm. Cần lưu ý rằng bản thân HIV cũng gây rối loạn chuyển hóa lipid. Khi bệnh tiến triển nặng, cholesterol toàn phần, LDL và HDL giảm còn triglyceride tăng. Người ta cho rằng tăng LDL-cholesterol sau khi điều trị ARV có lẽ phản ánh sự tái phục hồi LDL-cholesterol hơn là sự tăng LDL một cách độc lập do tác dụng của ARV.

### ***HAART, hội chứng rối loạn phân bố mỡ và nguy cơ bệnh tim mạch***

Sự tái phân bố mỡ và rối loạn chuyển hóa mỡ và đường hoàn toàn giống với biểu hiện lâm sàng được biết dưới tên “hội chứng chuyển hóa” ở bệnh nhân không nhiễm HIV. Biểu hiện lâm sàng này gồm các triệu chứng như lắng mỡ ở trung tâm, kháng insulin và tăng insulin máu, tăng lipid máu (LDL cao, tăng triglyceride Lp(a) và HDL thấp) và tăng đông máu. Do nguy cơ bệnh tim mạch là hiển nhiên ở hội chứng này nên ngày càng có mối lo ngại về nguy cơ tăng nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân HIV do điều trị. Mối lo ngại đó còn rõ hơn khi đã có các báo cáo về tăng huyết áp động mạch ở bệnh nhân điều trị HAART, tỷ lệ hút thuốc cao ở bệnh nhân HIV và tăng nồng độ yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (tPA) và chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1) ở bệnh nhân rối loạn phân bố mỡ. Mặc dù phần lớn các

nghiên cứu về vấn đề này là nghiên cứu hồi cứu và kết quả không thống nhất, dữ liệu từ một nghiên cứu quốc tế lớn gần đây (D:A:D) đã đưa ra bằng chứng về tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim trong vòng 7 năm đầu điều trị HAART (Friis-Møller 2003). Tỷ lệ mắc mới nhồi máu cơ tim tăng từ 1,39/1000 bệnh nhân-năm ở những người không điều trị HAART lên tới 2,53/1000 bệnh nhân-năm ở bệnh nhân dùng HAART < 1 năm, và tới 6,07/1000 bệnh nhân-năm ở những người dùng HAART ≥ 6 năm (nguy cơ tương đối so với nhóm không điều trị là 4.38 [95 % CI 2,39 – 8,04],  $p = 0,0001$ ). Sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ khác, nguy cơ nhồi máu cơ tim sau mỗi năm điều trị ART tăng thêm 1,17 lần [1,11 – 1,24]. Tuy nhiên cần lưu ý rằng tuổi cao, nam giới, hút thuốc, tiểu đường và tiền sử bệnh mạch vành từ trước vẫn là yếu tố nguy cơ cao gây bệnh tim mạch khi so sánh với HAART. Mặc dù nguy cơ bệnh mạch vành ở các bệnh nhân trong nghiên cứu D:A:D có vẻ ngày càng tăng theo thời gian, sau khi hiệu chỉnh theo các yếu tố nguy cơ kể trên, nguy cơ nhồi máu cơ tim lại giảm theo thời gian. Gần đây, phân tích sâu hơn nhóm thuần tập D:A:D cho thấy điều trị protease inhibitor có đóng góp độc lập vào sự xuất hiện bệnh mạch vành. Sau khi hiệu chỉnh với các nhóm thuốc khác và các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành sẵn có (không bao gồm nồng độ lipid), tỷ lệ tương đối mắc nhồi máu cơ tim mỗi năm khi điều trị PI là 1.16 (95%CI 1.10-1.23), trong khi tỷ lệ này của NNRTI là 1.05 (95%CI 0.98-1.13). Hiệu chỉnh thêm với nồng độ lipid huyết thanh còn giảm hơn nữa tác động của mỗi nhóm thuốc xuống 1.10 (95%CI 1.04-1.18) và 1.00 (95%CI 0.93-1.09) (Friis-Møller 2003). Kết quả từ nghiên cứu SMART cho thấy điều trị ARV từng đợt theo CD4 còn làm tăng đáng kể nguy cơ NTCH hoặc tử vong khi so sánh với điều trị ARV liên tục. Điều đáng ngạc nhiên là tỷ suất nguy cơ (HR) mắc bệnh tim mạch (gây tử vong hoặc không) của nhóm điều trị liên tục so với nhóm ngắt đoạn là 1.6 (95% CI, 1.0 to 2.5;  $P=0.05$ ). Kết quả này có thể cung cấp bằng chứng về vai trò của hệ miễn dịch và/hoặc nhân bản virus với sự xuất hiện bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân HIV (El Sadr 2007). Một số nghiên cứu khác dùng siêu âm để đo độ dày của lớp áo giữa động mạch cảnh hoặc chức năng biểu mô để dự báo nguy cơ bệnh tim mạch. Một số tác giả đã thấy rằng kết quả xét nghiệm bất thường (ví dụ giảm khả năng giãn theo dòng máu) có liên quan tới dùng PI hoặc có rối loạn mỡ (Currier 2003). Tuy đã có các bằng chứng về tăng tỷ lệ bệnh mạch vành khi điều trị HAART, lợi ích của việc ức chế virus và tăng cường chức năng miễn dịch dẫn tới giảm tỷ lệ mắc và tử vong đã cho thấy rõ sự cần thiết của ARV. Nhưng điều hiển nhiên là cần lưu ý các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch có sẵn ở các bệnh nhân trước khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị HAART.

Các khuyến cáo như Chương trình Giáo dục Quốc gia về Cholesterol (NECP) đã được đưa ra cho bệnh nhân không nhiễm HIV khi họ có các yếu tố nguy cơ tương tự như trên. Các hướng dẫn đó cũng được các tác giả khuyến cáo cho các bệnh nhân HIV (Dube 2003, Schambelan 2002, Grinspoon 2005). Theo các khuyến cáo đó, nguy cơ chung mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân HIV có thể được xác định từ các yếu tố nguy cơ cụ thể theo công thức Framingham. Tuy nhiên dự đoán bệnh mạch vành bằng công thức này cũng có một số hạn chế. Ước tính nguy cơ bệnh mạch vành trong 10 năm từ một thời điểm nhất định được tính theo mức lipid đã có của bệnh nhân và mức lipid mong đợi trong tương lai (theo diện tích dưới đường cong). Tăng mỡ máu ở nhiều bệnh nhân HIV đang điều trị không tuân theo đúng quy trình 10 năm như quần thể bình thường do nhiều lần thay đổi phác đồ khiến mức cholesterol toàn phần giảm đi, tăng HDL và cải thiện nguy cơ bệnh lý động mạch. Vì thế cần nghiên cứu thêm giá trị của công thức này trong việc đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch lâu dài ở một bệnh nhân trẻ tuổi với mức lipid và phác đồ luôn thay đổi.

Rõ ràng là cần thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng để đánh giá liệu các khuyến cáo nói trên có áp dụng được cho bệnh nhân HIV và xác định giá trị lâm sàng của các thuốc hạ lipid máu ở các bệnh nhân đó. Quan trọng nhất là thông tin về tương tác thuốc giữa thuốc hạ lipid và ARV vẫn chưa đầy đủ. Sự tích lũy các yếu tố nguy cơ có sẵn và yếu tố nguy cơ do thuốc sẽ thu hút ngày càng nhiều sự chú ý bởi HAART, do giảm tỷ lệ mắc các bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân HIV, sẽ làm tăng một yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, đó là tuổi của bệnh nhân được điều trị ARV.

## ***Bệnh sinh***

Để hiểu rõ hơn bệnh sinh của các rối loạn chuyển hóa phức tạp, ta cần chia tách từng khía cạnh của hội chứng rối loạn phân bố mỡ: tái phân bố mỡ/tế bào mỡ, chuyển hóa mỡ và chuyển hóa carbohydrate. Các nghiên cứu trong những năm gần đây đã đưa ra 2 giả thuyết: mất mỡ và tăng lắng đọng mỡ là do các nguyên nhân sinh bệnh tách biệt (hoặc chỉ trùng khớp một phần) gây ra; NRTI, NNRTI, PI và thậm chí là các thuốc trong từng nhóm gây hội chứng rối loạn phân bố mỡ ở các mức độ khác nhau, có lẽ theo các cơ chế cộng hợp và trùng lặp.

## **NRTI và rối loạn phân bố mỡ**

Đặc điểm tái phân bố mỡ ở bệnh nhân chỉ điều trị NRTI là khác với các bệnh nhân điều trị PI. Mất mỡ ngoại vi là triệu chứng chính khi điều trị NRTI (đặc biệt là d4T và ddI phối hợp), mặc dù một số ít các nghiên cứu lâm sàng cũng mô tả biểu hiện tập trung mỡ ở bụng nhưng ít hơn hẳn so với PI. Vì thế thường triglyceride chỉ tăng nhẹ và phác đồ chỉ có NRTI có lẽ chỉ

tác động rất ít lên chuyển hóa lipid. Hiện tượng tăng FFA sau bữa ăn ở bệnh nhân rối loạn phân bố mỡ, cùng với các thí nghiệm in vitro đã dẫn tới giả thuyết rằng NRTI có thể làm giảm các protein gắn acid béo (FABP) có tác dụng hấp thu mỡ vào tế bào và vận chuyển mỡ trong tế bào. Ngược lại, thêm d4T vào phác đồ chứa 2 PI không gây tăng cholesterol toàn phần hay triglyceride.

Từ lâu mọi người đều biết dùng NRTI kéo dài sẽ gây độc ty thể. Biểu hiện lâm sàng của hiện tượng này là nhiễm mỡ gan, tăng lactate máu và bệnh lý đa dây thần kinh. Một cách giải thích cho các triệu chứng đó, thuyết pol- $\gamma$ , đã được đưa ra và sau đó phát triển để giải thích mất mỡ khi điều trị NRTI (Brinkmann 1999). Để duy trì mức độ năng lượng sinh học cho tế bào hoạt động bình thường, mọi tế bào có hoạt động chuyển hóa đều phụ thuộc vào sự tổng hợp polymerase  $\gamma$  DNA của ty thể. Ty thể cần được cung cấp nucleoside liên tục và ổn định cho quá trình này. DNA polymerase  $\gamma$  của ty thể có cả chức năng DNA polymerase phụ thuộc DNA và phụ thuộc RNA (DNA- & RNA-dependent DNA polymerase activity). Hoạt tính DNA polymerase phụ thuộc RNA là cần thiết cho hoạt động của men sao chép ngược của HIV và do đó ảnh hưởng tới tương tác của men sao chép ngược với NRTI. Các thực nghiệm cho thấy để NRTI vào được ty thể, phosphoryl hóa và gắn vào DNA, cần có một số quá trình được động học nhất định. Các quá trình đó bao gồm thymidine kinase và vận chuyển đặc hiệu deoxynucleotide của màng ty thể, vốn rất khác nhau giữa zidovudine (Retrovir™) và stavudine (Zerit™), từ đó giải thích mối tương quan rõ rệt giữa mất mỡ và điều trị d4T. Các cơ chế có thể giải thích rối loạn chức năng ty thể do NRTI bao gồm ức chế cạnh tranh, gắn vào DNA ty thể làm giảm DNA ty thể (mtDNA), làm giảm các men của ty thể, gây mất cân bằng giữa phosphoryl hóa và quá trình gây apoptosis. Hiện tượng giảm DNA ty thể và thay đổi cấu trúc ty thể dẫn tới tăng apoptosis của các tế bào mỡ dưới da và hiện tượng này đã được khẳng định bởi một số nghiên cứu. Mặc dù đã có mối liên quan qua thực nghiệm giữa độc ty thể và cơ quan đích là mô mỡ, tổn thương ty thể đến mức độ nào có thể gây rối loạn phân bố mỡ vẫn còn chưa rõ. Ngược lại, các tổn thương ty thể được coi là gây ra các tác dụng phụ khác của NRTI như bệnh cơ, tăng lactate máu, lắng đọng vi hạt mỡ (microvesicular steatosis) và thoái hóa mỡ gan với toan lactic (Nolan & Mallal 2004).

### **Protease inhibitor và rối loạn phân bố mỡ**

PI gây ra phần lớn các rối loạn chuyển hóa ở hội chứng rối loạn phân bố mỡ. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo hiện tượng tăng triglyceride toàn phần và VLDL kèm theo tăng LDL sau khi điều trị PI (Walli 1998). Các chỉ số đó cải thiện khi dùng PI hoặc chuyển sang abacavir

(Ziagen™) hoặc nevirapine (Viramune™). Các thay đổi tăng lipid máu thường kèm theo tăng insulin máu và/hoặc kháng insulin.

Dựa trên các thí nghiệm người ta thấy các PI như saquinavir (Invirase™), indinavir (Crixivan™), và ritonavir (Norvir™) có khả năng ức chế sự thoái giáng proteasome của apolipoprotein B dẫn tới ứ đọng lipoprotein này trong tế bào và tăng giải phóng khi có các FFA (Liang 2001). Sử dụng các isotope ổn định, các tác giả khác đã thấy có hiện tượng tăng quay vòng FFA cùng với tăng ly giải mỡ và giảm thải VLDL giàu triglyceride và chylomicron (Shekar 2002). Các tình trạng này dẫn tới suy giảm chuyển hóa lipid do insulin điều chỉnh sau bữa ăn do insulin có tác dụng ức chế phân giải mỡ và tăng hấp thu FFA, tăng tổng hợp triglyceride và oxy hóa mỡ.

Hiện vẫn chưa rõ hiện tượng giảm chức năng của insulin cuối cùng sẽ gây rối loạn mỡ máu hay tăng mỡ máu gây ra giảm chức năng insulin và kháng insulin ở ngoại vi. Tuy vậy cả 2 cơ chế đều quan trọng bởi một số PI (như indinavir) có thể gây kháng insulin sau một thời gian ngắn dùng thuốc mà không có rối loạn chuyển hóa lipid (Noor 2001, Noor 2002), trong khi các PI khác như ritonavir chủ yếu gây tăng triglyceride máu do tăng tổng hợp ở gan mà không có hiện tượng thay đổi về chuyển hóa glucose. Tuy nhiên các nghiên cứu lâm sàng so sánh các PI khác nhau về mối tương quan với kháng insulin.

Cần ghi nhớ rằng các bất thường lipid máu, đặc biệt là tăng FFA, đóng góp quan trọng gây kháng insulin ở ngoại vi và trung ương (cơ vân và gan) do tăng trữ lipid ở các cơ quan đó (Gan 2002). Do giả thuyết đó, lắng mỡ ở tạng là đáp ứng thích nghi của cơ thể khi có hiện tượng tăng FFA và là một cố gắng để giảm thiểu hiện tượng hủy hoại các cơ quan khác do mỡ.

Một số thí nghiệm đã cho thấy hầu hết các PI đều có thể gây kháng insulin ở các tế bào mỡ. Dùng indinavir trong thời gian ngắn gây tình trạng kháng insulin ở ngoại vi cấp tính và phục hồi được ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các hiệu quả này chủ yếu là do ức chế vận chuyển glucose của GLUT-4, chất đóng vai trò chính để chuyển glucose vào tế bào khi có insulin (Murata 2002). Một thành phần cấu trúc có trong phần lớn các PI được coi là gây ức chế GLUT-4. Ở một số bệnh nhân rối loạn phân bố mỡ, sự suy giảm phosphoryl hóa glucose góp phần thêm vào hiện tượng kháng insulin (Behrens 2002). Điều này có lẽ do giảm khả năng ức chế ly giải mỡ của insulin và do đó gây tăng FFA (Behrens 2002, van der Valk 2001) và lắng đọng mỡ trong các tế bào cơ. Kháng insulin ngoại vi còn gây tăng tiêu thụ năng lượng khi

ngiht ngơi ở bệnh nhân HIV bị rối loạn phân bố mỡ và rối loạn quá trình sinh nhiệt do insulin điều hòa.

Indinavir còn gây kháng insulin thông qua ức chế sự chuyển vị, hình thành hoặc phosphoryl hóa của sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) (Caron 2001, Bastard 2002). Trực tiếp hoặc thông qua peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), SREBP-1 điều hòa quá trình hấp thu và tổng hợp FFA, quá trình trưởng thành và biệt hóa của tế bào mỡ và hiện tượng hấp thu glucose của tế bào mỡ. Các yếu tố đó cũng bị rối loạn trong các bệnh rối loạn phân bố mỡ di truyền. Giảm adiponectin ở các bệnh nhân có phân bố mỡ bất thường cũng gây kháng insulin (Addy 2003).

### **Chẩn đoán**

Do chưa có định nghĩa chính thức, bệnh sinh còn chưa rõ ràng và hậu quả lâu dài của hội chứng, người ta vẫn còn đang thảo luận các khuyến cáo thích hợp để chẩn đoán và điều trị hội chứng rối loạn phân bố mỡ và các rối loạn chuyển hóa của nó. Nếu bệnh nhân không tham gia các nghiên cứu lâm sàng, việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng phát hiện được và do bệnh nhân tự báo cáo. Một biểu mẫu thu thập thông tin chuẩn hóa có thể giúp ích trong chẩn đoán (Grinspoon 2005). Biểu mẫu này có vẻ thích hợp với thực hành lâm sàng hàng ngày, đặc biệt khi các thay đổi ngoại hình nhanh và rõ. Đối với các nghiên cứu, đặc biệt là nghiên cứu dịch tễ và can thiệp, các biện pháp đo đạc tin cậy hơn là cần thiết. Tuy nhiên chưa có kỹ thuật nào có đủ độ nhạy, độ đặc hiệu hoặc giá trị dự báo để chẩn đoán chắc chắn hội chứng rối loạn phân bố mỡ bằng cách so sánh với kết quả từ quần thể “bình thường”. Một nghiên cứu đa trung tâm gần đây với mục tiêu đưa ra một định nghĩa ca bệnh có thể áp dụng rộng rãi đã đề xuất một mô hình gồm tuổi, giới, thời gian nhiễm HIV, giai đoạn nhiễm HIV, tỷ lệ vòng eo/vòng hông, khoảng trống anion, HDL cholesterol, tỷ lệ mỡ thân mình/ngoại vi, tỷ lệ % mỡ ở chân và tỷ lệ mỡ trong bụng/ngoài bụng (intra-abdominal to extra-abdominal fat ratio). Bằng các chỉ số đó, chẩn đoán rối loạn phân bố mỡ có độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 80% (Carr 2003). Mặc dù mô hình này là dành cho nghiên cứu và cần các dữ liệu chi tiết về số đo cơ thể, các mô hình thay thế và hệ thống tính điểm khác chỉ sử dụng các dữ liệu lâm sàng và chuyển hóa cũng có kết quả tương đối tốt (xem thêm <http://www.med.unsw.edu.au/nchechr>).

Mặc dù có những hạn chế nhất định, đã có nhiều kỹ thuật đo sự phân bố mỡ ở từng khu vực. Các kỹ thuật đó bao gồm đo độ hấp thụ năng lượng X quang (DEXA), CT, MRI và siêu âm. Các đo đạc nhân trắc cũng an toàn, rẻ, lưu động và dễ thực hiện hơn các kỹ thuật hình ảnh. Vòng eo cũng như đường kính trước sau của bụng (sagittal diameter) là các phép đo nhạy và

đặc hiệu hơn so với tỷ số eo/hông. Đo nhiều lần độ dày nếp gấp da cũng rất có ích để theo dõi bệnh nhân lâu dài nhưng cần được thực hiện bởi người có kinh nghiệm.

Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh (MRI, CT, DEXA) phân biệt các mô dựa vào mật độ. Đo đạc trên 1 lát cắt qua bụng hoặc chi (mô mỡ dưới da – SAT, mô mỡ ở tạng – VAT) và tái lập hình ảnh 3 chiều sẽ giúp tính toán lượng mỡ tại từng khu vực hoặc toàn thân. Nhược điểm của các phương pháp này là giá cả, tính sẵn có và phơi nhiễm với tia xạ (CT). Do đó, CT và MRI chỉ nên sử dụng trên lâm sàng cho một số bệnh nhân (ví dụ, mảng mỡ dày và rộng ở vùng gáy, chẩn đoán phân biệt với các tổn thương không lành tính và nhiễm trùng).

DEXA là một biện pháp thích hợp để phát hiện mỡ thừa, bao gồm phần lớn là SAT, và DEXA đã được áp dụng thành công trong các nghiên cứu dịch tễ. Tuy nhiên, DEXA không thể phân biệt SAT và VAT, do đó khó đánh giá các thay đổi mỡ ở thân mình. Ứng dụng siêu âm để đo các vùng chứa mỡ, kể cả ở mặt, cần người làm siêu âm có kinh nghiệm và ít được ứng dụng trong HIV. Đo độ trở kháng điện sinh học giúp ước lượng các thành phần của cơ thể và không thể được áp dụng để đo sự phân bố mỡ bất thường.

Cần hỏi bệnh nhân thường xuyên và khám phát hiện các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, ví dụ hút thuốc lá, cao huyết áp, béo phì, tiểu đường type 2 và tiền sử gia đình. Để đánh giá chính xác lượng mỡ trong máu, cần lấy máu khi nhịn ăn ít nhất 8h. Cholesterol toàn phần, triglyceride và LDL, HDL cần được xét nghiệm trước khi bệnh nhân bắt đầu điều trị hoặc chuyển phác đồ, sau đó xét nghiệm cứ 3-6 tháng một lần. Đường máu lúc đói cũng cần được xét nghiệm với tần số tương tự. Xét nghiệm dung nạp glucose (OGTT) là một phương pháp đáng tin cậy và chính xác để đánh giá kháng insulin và mất dung nạp đường. Xét nghiệm OGTT có thể được chỉ định cho các bệnh nhân nghi kháng insulin ví dụ bệnh nhân béo phì ( $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ), có tiền sử tiểu đường thai nghén và mức đường máu lúc đói từ 110 - 126 mg/dl. Chẩn đoán tiểu đường dựa vào đường máu lúc đói  $> 126 \text{ mg/dl}$ , đường máu thời điểm bất kỳ  $> 200 \text{ mg/dl}$ , hoặc mức đường sau 2h làm OGTT trên 200 mg/dl. Các yếu tố phụ dẫn tới tăng lipid máu và/hoặc kháng insulin luôn cần được phát hiện (ví dụ uống rượu, rối loạn chức năng tuyến giáp, các bệnh lý gan thận, suy sinh dục, các thuốc đang dùng như steroid,  $\beta$  blockers, thiazides...)

### **Điều trị và dự phòng**

Các nỗ lực nhằm cải thiện hoặc đảo ngược sự phân bố mỡ bất thường bằng cách thay đổi phác đồ ARV chỉ đạt được những thành công hạn chế. Đặc biệt là mỡ ngoại vi không đáp ứng với mọi biện pháp can thiệp. Các rối loạn chuyển hóa dễ khắc phục hơn (Bảng 3) và



thông tin chi tiết có thể lấy được từ Hướng dẫn Dự phòng và Điều trị các bệnh chuyển hóa trong HIV do Hiệp hội lâm sàng AIDS châu Âu phát hành ([www.eacs.eu](http://www.eacs.eu)).

Do các lựa chọn điều trị teo mỡ là rất ít nên phần lớn chú ý tập trung vào công tác dự phòng phân bố mỡ bất thường ở bệnh nhân HIV. Đáng tiếc là rất nhiều nghiên cứu cho tới nay đều không đủ thời gian theo dõi để đánh giá tác động của các phối hợp ARV lên thành phần mỡ cơ thể. ACTG 5142 là nghiên cứu ngẫu nhiên nhãn mở đa trung tâm kéo dài 96 tuần (Haubrich 2007). Nghiên cứu này so sánh sự xuất hiện teo mỡ (định nghĩa là mất 20% mỡ ngoại vi so với ban đầu) sau 98 tuần ở bệnh nhân chưa từng điều trị được nhận hoặc 2 NRTI + lopinavir/r, 2 NRTI + efavirenz hoặc lopinavir/r+efavirenz. Kết quả một lần nữa khẳng định stavudine và zidovudine là các thuốc chính gây mất mỡ ngoại vi, nhưng điều đáng ngạc nhiên là khi phân tích đơn biến, mọi bệnh nhân điều trị phác đồ lopinavir/r đều ít bị teo mỡ hơn (17%) so với bệnh nhân điều trị efavirenz (32%), bất kể kết hợp với NRTI nào. Bệnh nhân điều trị lopinavir/r+efavirenz có tỷ lệ teo mỡ ít nhất (9%) sau 96 tuần. Liệu efavirenz có tác động độc lập nào gây ra teo mỡ hay lopinavir/r có tác động bảo vệ vẫn là các câu hỏi chưa được trả lời. Cần theo dõi dài hơn và phân tích thêm để đưa ra kết luận.

### **Thay đổi lối sống**

Các biện pháp ăn kiêng được coi là cách đầu tiên để điều trị tăng lipid máu, đặc biệt là tăng triglyceride. Áp dụng NCEP có thể làm giảm cholesterol toàn phần 11% và giảm triglyceride 21%. Nếu được, hạn chế lượng mỡ ăn vào ở mức 25-35% tổng lượng calo, kèm theo các thuốc giảm mỡ máu. Nên tham khảo thêm các chuyên gia dinh dưỡng. Bệnh nhân có triglyceride tăng quá mức (>1000 mg/dl) có thể áp dụng chế độ ăn rất ít mỡ và kiêng rượu để giảm nguy cơ viêm tụy, đặc biệt nếu có tiền sử gia đình hoặc đang dùng thuốc có khả năng gây viêm tụy. Tập thể dục thường xuyên cũng có ích, không chỉ đối với triglyceride và kháng insulin mà còn đối với tái phân bố mỡ (làm giảm mỡ ở thân mình và mỡ trong tế bào cơ) và cần được áp dụng cho mọi bệnh nhân HIV (Driscoll 2004). Mọi bệnh nhân cần được trợ giúp để cai thuốc lá nhằm giảm nguy cơ bệnh tim mạch. Ngừng thuốc lá làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch tốt hơn việc thay đổi phác đồ cũng như thuốc hạ mỡ máu.

<b>Bảng 3. Các biện pháp điều trị rối loạn phân bố mỡ và các biến chứng rối loạn chuyển hóa</b>
---

Thay đổi lối sống (giảm thức ăn có mỡ bão hòa và cholesterol, tăng tập thể dục, cai thuốc lá)
Thay đổi phác đồ [thay PI, thay (Zerit™) hoặc zidovudine (Retrovir™)]
Statins [e.g. Atorvastatin (Sortis™), Pravastatin (Pravasin™), Fluvastatin (Lescol™)]
Ezetimibe (Ezetrol™)
Fibrates [e.g. Gemfibrozil (Gevilon™) hoặc Bezafibrat (Cedur™)]

Metformin (e.g. Glucophage™) Thiazolidinediones [rosiglitazone (Avandia™), pioglitazone (Actos™)] Hormone tăng trưởng tổng hợp (e.g. Serostim™) Phẫu thuật
---

### **Các can thiệp đặc hiệu**

Do có nhiều bằng chứng về việc PI gây nên các rối loạn chuyển hóa, người ta đã cố gắng thay PI bằng NVP, EFV hoặc abacavir. Tương tự như vậy, do d4T có khả năng gây mất mỡ, thay thuốc này bằng abacavir hoặc TDF đã được thử nghiệm trong một số nghiên cứu. Các nghiên cứu “thay thế” đó đã đưa lại một số tiến bộ về lipid máu (cholesterol toàn phần và LDL cholesterol, triglycerides) và/hoặc kháng insulin ở nhiều bệnh nhân. Đối với bệnh nhân tăng lipid máu, thay một số PI bằng các PI khác với ít tác dụng phụ trên chuyển hóa hơn (ví dụ atazanavir) cũng là một chiến lược tốt (Martinez 2005, Moebius 2005). Dùng PI không đem lại tác dụng cải thiện tình trạng mất mỡ. Tuy vậy, ngừng các thuốc thymidine như d4T hay AZT thường giúp cải thiện chậm (hàng tháng hoặc hàng năm) mô mỡ ở chi trên lâm sàng và khi đo bằng DEXA (Moyle 2005). Trong các nghiên cứu với tiêu chuẩn chặt chẽ, đa số bệnh nhân đều duy trì mức ức chế tải lượng virus sau khi thay phác đồ HAART, nhưng không phải toàn bộ các nghiên cứu đó có nhóm chứng không thay phác đồ. Nghiên cứu MITOX thấy rằng, ngoài việc tăng mỡ ở chi, việc chuyển sang abacavir không có tác dụng đáng kể lên HIV RNA, lipid khi đói hoặc đường sau 24 tuần (51; 56). Tăng mỡ ở chi mức độ nhẹ (nhưng có ý nghĩa thống kê) đã gặp ở những bệnh nhân chuyển sang abacavir trong hơn 2 năm (tăng trung bình 0.39 kg và 1.26 kg sau lần lượt 24 và 104 tuần); tăng mỡ ở chi gần như chi gặp ở bệnh nhân chuyển không điều trị stavudine nữa. Các nghiên cứu ngẫu nhiên khác cũng khẳng định điều này và đều gợi ý rằng chuyển thuốc còn giúp ngăn ngừa mất mỡ ở chi. Gần đây, một nghiên cứu thí điểm đánh giá tác dụng của uridine (NucleomaxX™) trên tình trạng mất mô mỡ ở bệnh nhân duy trì phác đồ HAART đã cho thấy có tăng mô mỡ dưới da rõ rệt sau chỉ 3 tháng (Sutinen 2005). Các nghiên cứu thêm về uridine, một chất chiết từ mía, là cần thiết để đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn của chất này ở bệnh nhân có hội chứng rối loạn phân bố mỡ.

Các thay đổi tích cực của các chỉ số chuyển hóa đạt được sau khi thay PI bằng NVP hoặc ABC. Tuy nhiên cách này không phải lúc nào cũng khả thi, và lợi ích lâm sàng của việc duy trì mức ức chế virus và cải thiện chức năng miễn dịch cần được xem xét trong tổng thể tiền sử điều trị, VL hiện tại và các đột biến kháng thuốc. Khi không có nhiều sự lựa chọn, không nên trì hoãn các thuốc ARV gây tăng lipid máu chỉ vì sợ làm trầm trọng thêm các rối loạn lipid.

**Bảng 4. Khuyến cáo điều trị ban đầu và mục tiêu cần đạt của LDL ở bệnh nhân tăng lipid máu do HAART**

Nhóm nguy cơ	Khuyến cáo		
	Mục tiêu LDL	Ăn kiêng nếu LDL	Thuốc giảm lipid nếu LDL
Bệnh mạch vành hoặc tương đương	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
≥ 2 yếu tố nguy cơ và nguy cơ 10 năm ≤ 20%			
Nguy cơ 10 năm từ 10-20%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Nguy cơ 10 năm < 10%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
0-1 yếu tố nguy cơ	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl

Bệnh mạch vành bao gồm tiền sử nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đau thắt ngực ổn định, các thủ thuật can thiệp mạch vành, hoặc bằng chứng của thiếu máu cơ tim rõ trên lâm sàng. Các yếu tố nguy cơ tương đương của bệnh mạch vành là biểu hiện lâm sàng của bệnh xơ vữa động mạch, tiểu đường và > 2 yếu tố nguy cơ với nguy cơ 10 năm của bệnh mạch vành > 20%. Các yếu tố nguy cơ gồm: tuổi (nam ≥ 45 tuổi, nữ ≥ 55 tuổi hoặc tiền mãn kinh mà không được điều trị hormone thay thế), tiền sử gia đình có bệnh mạch vành sớm (người thân bậc 1 nam giới < 55 tuổi và người thân bậc 1 nữ giới < 65 tuổi), hút thuốc lá, cao huyết áp (huyết áp ≥ 140/90 mmHg hoặc đang uống thuốc hạ huyết áp), HDL < 40 mg/dl (1.0 mmol/l). Nếu HDL cholesterol > 60 mg/dl (1.6 mmol/l), bớt một yếu tố nguy cơ ra khỏi tổng số (theo Dubé 2000 và Schambelan 2002).

Các thuốc giảm lipid máu là cần thiết để điều trị tăng triglyceride, tăng LDL hoặc tăng cả hai ở mức độ nặng. Tuy nhiên hiệu quả lâm sàng của việc làm giảm lipid máu hoặc làm nhạy insulin ở bệnh nhân HIV rối loạn phân bố mỡ vẫn còn cần nghiên cứu. Do nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân điều trị ARV tăng nên nhóm nghiên cứu lâm sàng AIDS ở Mỹ (ACTG) đã đưa ra các khuyến cáo dựa trên Chương trình Quốc gia Giáo dục về Cholesterol (NCEP) để dự phòng tiên phát và thứ phát bệnh mạch vành ở bệnh nhân HIV âm tính (Bảng 4). Ngoài ra, các khuyến cáo kỹ càng hơn do Hiệp hội Lâm sàng AIDS châu Âu ([www.eacs.eu](http://www.eacs.eu)) đã được công bố. Tuy nhiên các khuyến cáo đó chỉ nên được coi là sơ bộ do chỉ có ít các nghiên cứu và cỡ mẫu bé, thời gian theo dõi ngắn của các nghiên cứu mà từ đó các khuyến cáo được hình thành. Nên theo dõi mức lipid lúc đôi hàng năm vào thời điểm trước và cứ 3-6 tháng sau khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị. Nếu được thì nên chọn cho bệnh nhân phác đồ ít gây tác động đến lipid nhất. Quyết định điều trị hạ lipid có thể dựa trên ước lượng nguy cơ 10 năm mắc nhồi máu cơ tim theo công thức Framingham (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.asp> hoặc <http://cphiv.dk/tools.aspx>).

HMG-CoA reductase inhibitor đã được áp dụng thành công cùng với chế độ ăn ở bệnh nhân HIV có tăng cholesterol toàn phần và LDL. Các thuốc này có thể giảm cholesterol toàn phần và LDL khoảng 25% (Grinspoon 2005) và hiệu quả giảm lipid còn cao hơn khi phối hợp ezetimibe. Nhiều loại statin (cũng như itraconazole, erythromycin, diltiazem,...) có cùng con đường chuyển hóa với các PI thông qua hệ thống cytochrome P450 3A4, do đó có khả năng

gây thêm các tác dụng phụ do tăng nồng độ trong huyết tương của các statin làm độc cho gan và cơ. Dựa trên số ít các nghiên cứu lâm sàng và dược động học, atorvastatin (Sortis™), fluvastatin (Lescol™), và pravastatin (Pravasin™) với liều dùng tăng dần một cách thận trọng là các thuốc được ưu tiên cho các bệnh nhân HIV đang điều trị HAART. Lovastatin (Mevinacor™) và simvastatin (Zocor™) cần tránh bởi tương tác với PI.

Các dẫn chất fibric acid như gemfibrozil hay fenofibrate rất hiệu quả khi làm giảm triglyceride tới 50% (Rao 2004, Badoui 2004, Miller 2002, Calza 2003) và cần cân nhắc sử dụng khi bệnh nhân tăng triglyceride mức độ nặng (>1000 mg/dl). Omega 3 acid ester có thể là một lựa chọn nữa. Các dẫn chất fibric acid hỗ trợ hoạt động của lipoprotein lipase và do đó làm giảm LDL. Mặc dù có tác động hợp đồng, việc phối hợp dẫn chất fibric acid và statin ở bệnh nhân đang điều trị HAART cần rất thận trọng bởi cả 2 thuốc đều có thể gây tiêu cơ vân. Niacinic acid chỉ có tác dụng thấp làm cải thiện tình trạng tăng lipid do HAART. Tuy nhiên nó làm tăng kháng insulin ngoại vi (Gerber 2004). Niacin phóng thích chậm (Niaspan™) có tác dụng tốt trên triglyceride và tỏ ra dung nạp tốt với liều 2000 mg/ngày trong một nghiên cứu ở 33 bệnh nhân (Dube 2005). Cuối cùng, cần nhấn mạnh rằng hiệu quả lâu dài của các thuốc hạ lipid máu và ảnh hưởng của chúng lên các bệnh lý tim mạch hiện còn chưa rõ, đặc biệt ở bệnh nhân HIV có tăng triglyceride mức độ vừa hoặc nặng.

Metformin đã được áp dụng để điều trị hội chứng rối loạn phân bố mỡ. Một số nghiên cứu đã thấy tác dụng tốt trên các chỉ số về kháng insulin và giảm mỡ trong ổ bụng (cả mỡ dưới da), mặc dù các tác dụng đó không rõ trên lâm sàng. Cùng với tập luyện, metformin làm đảo ngược quá trình lắng mỡ ở cơ trên bệnh nhân HIV (Driscoll 2004). Metformin như mọi biguanide khác về lý thuyết có thể gây toan lactic nhưng tác dụng phụ này chưa từng được mô tả. Không nên dùng metformin ở bệnh nhân có creatinin > 1.5 mg/dl, tăng men gan hoặc tăng lactate máu. Các thiazolidinedione, như rosiglitazone (Avandia™) hay pioglitazone (Actos™), có tác dụng rất mạnh làm tăng nhạy cảm insulin thông qua kích thích PPAR $\gamma$  và các cơ chế khác. Rosiglitazone đã thành công trong điều trị phân bố mỡ bất thường ở các rối loạn phân bố mỡ di truyền. Tuy nhiên 3 nghiên cứu trên bệnh nhân HIV cho thấy thuốc đã không đem lại tiến bộ nào hoặc rất ít. Độ nhạy với insulin đã tăng để đáp ứng với hiện tượng tăng cholesterol toàn phần và triglyceride (Carr 2004, Hadigan 2004, Sutinen 2003, Cavalcanti 2005). Như vậy ít nhất thì rosiglitazone cũng chưa thể dùng để điều trị mất mỡ ở bệnh nhân HIV vào thời điểm hiện tại (Grinspoon 2005). Thuốc cũng làm giảm hoạt tính sinh học của NVP nhưng không tác động tới EFV hay LPV (Oette 2005). Gần đây một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có nhóm chứng (ANRS 113) cho thấy điều trị pioglitazone 30 mg/ngày

trong 48 tuần đã làm tăng đáng kể mỡ dưới da mà không gây tác dụng xấu nào tới các chỉ số lipid (Slama 2006).

Trong một số nghiên cứu nhỏ, hormone tăng trưởng tổng hợp (ví dụ Serostim™) với liều 4-6 mg/ngày tiêm dưới da trong 8-12 tuần đã giúp giảm tích mỡ ở nội tạng nhưng đồng thời cũng làm giảm tích mỡ dưới da (Kotler 2004). Nhưng các tiến bộ đó lại bị đảo ngược sau khi ngừng hormone. Tác dụng phụ của liệu pháp này bao gồm đau cơ, phù ngoại vi, kháng insulin và tăng đường máu. FDA đã từ chối cấp phép cho Serostim điều trị rối loạn phân bố mỡ vào tháng 7/2007.

Phẫu thuật lấy bớt mỡ trong các trường hợp phì đại mỡ khu trú đã được tiến hành thành công nhưng cũng có nguy cơ nhiễm trùng, và hiện tượng tái tích mỡ là có thể. Để điều trị mất mỡ ở vùng mặt, tiêm dưới da lấp lại các chất như poly-L-lactic acid (Sculptra™, New-Fill™), một phân tử có khả năng tái hấp thu và kích thích tạo keo, đã cho kết quả rất tốt ở bệnh nhân HIV (Valantin 2003, Lafaurie 2003, Guaraldi 2004, Mest 2004, Casavantes 2004). Vào năm 2004, Sculptra™ đã được FDA cấp phép lưu hành dưới dạng ống tiêm để điều trị mất mỡ vùng mặt ở bệnh nhân nhiễm HIV. Chúng tôi khuyến cáo tư vấn chuyên gia để xem xét phẫu thuật hoặc tiêm thuốc. Các nghiên cứu dài hơn là cần thiết để đánh giá giá trị của các phương pháp này.

## Tài liệu tham khảo

1. Addy CL, Gavrilu A, Tsioudras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus –infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:627-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=12574192>
2. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004; 172: 273-279. <http://amedeo.com/lit.php?id=15019537>
3. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=10915032>
4. Behrens GMN, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327. <http://amedeo.com/lit.php?id=12417571>
5. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
6. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851-859. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660532>
7. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=12620736>
8. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
9. Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
10. Cavalcanti R, Kain K, Shen S, Raboud J, Walmsley S. A randomized placebo controlled trial of rosiglitazone for the treatment of HIV lipodystrophy. Abstract 854, 12<sup>th</sup> CROI 2005, Boston.

## 8. Độc tính ty thể của các thuốc dẫn chất nucleoside

*Ulrich A. Walker và Grace A. McComsey*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Giới thiệu**

Hai năm sau khi PI được lưu hành, đã bắt đầu có các báo cáo về thay đổi chuyển hoá cơ thể của bệnh nhân trên lâm sàng. Các triệu chứng về chuyển hoá đó ban đầu được đặt tên là “rối loạn phân bố mỡ” (Carr 1998). Ngày nay, 10 năm sau khi HAART ra đời, hội chứng rối loạn phân bố mỡ đã được hiểu rõ hơn: đó là hiệu quả chông chéo nhau của các thuốc thành phần trong phác đồ HAART. Cơ chế bệnh sinh chính khiến các thuốc nucleoside gây các thay đổi về chuyển hoá và gây các độc tính cho cơ quan là gây độc ty thể (Brinkman 1999).

### **Bệnh sinh của nhiễm độc ty thể**

NRTI là các tiền chất (Kakuda 2000) bởi chúng cần được hoạt hoá nội bào thông qua phosphoryl hoá trước khi chúng có thể ức chế đích của chúng (men sao chép ngược của HIV). Ngoài việc ức chế HIV nhân bản, các NRTI-triphosphate còn ức chế một loại polymerase nữa là polymerase-gamma, men này có tác dụng gây nên sự nhân bản của DNA ty thể (mtDNA). Do đó, khi NRTI ức chế polymerase-gamma sẽ gây giảm mtDNA, một phân tử DNA vòng có ở mỗi ty thể và với số lượng hàng trăm bản trong mỗi tế bào người (Lewis 2003). Nhiệm vụ sinh học duy nhất của mtDNA là mã hoá cho các tiểu đơn vị men của chuỗi hô hấp nằm trên màng trong của ty thể. Do đó, khi NRTI làm giảm mtDNA, chúng cũng gây suy giảm chức năng chuỗi hô hấp.

Chuỗi hô hấp toàn vẹn là điều kiện tiên quyết cho nhiều con đường chuyển hoá. Nhiệm vụ chính của chuỗi hô hấp là tổng hợp ATP để cung cấp năng lượng. Ngoài ra, chuỗi hô hấp còn tiêu thụ NADH và FADH như các sản phẩm cuối của quá trình oxy hoá acid béo. Điều này giải thích sự tích tụ triglyceride nội bào dưới dạng các hạt nhỏ (vi hạt - microvesicular) hoặc hạt lớn (macrovesicular) xuất hiện cùng với nhiễm độc ty thể. Ngoài ra, chức năng bình thường của chuỗi hô hấp cũng rất cần thiết để tổng hợp DNA do sự tổng hợp mới pyrimidine phụ thuộc vào một men nằm trên màng trong của ty thể. Men này gọi là dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) (Löffler 1997). Tác động lâm sàng của hiện tượng này được trình bày dưới đây.

Sự khởi phát của nhiễm độc ty thể xuất hiện với một số nguyên tắc (Walker 2002a):

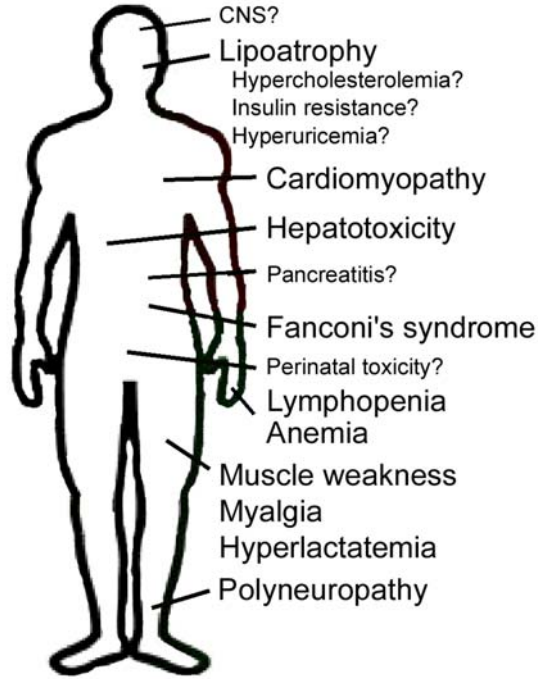
1. Nhiễm độc ty thể phụ thuộc vào nồng độ thuốc. Nồng độ NRTI cao gây giảm mtDNA nhiều hơn. Liều dùng trên lâm sàng của một số thuốc nucleoside cũng gần với giới hạn dung nạp cho phép về nhiễm độc ty thể.
2. Cần thời gian để nhiễm độc ty thể xuất hiện. Những thay đổi về chuyển hoá của ty thể chỉ thấy được khi lượng mtDNA giảm vượt quá một ngưỡng nào đó và điều này xuất hiện khi dùng NRTI kéo dài. Vì vậy, nhiễm độc ty thể thường không xuất hiện trên lâm sàng trong những tháng đầu dùng HAART. Ngoài ra, tiếp xúc NRTI kéo dài cũng có thể gây tác động lên ty thể mặc dù nồng độ của NRTI là thấp.
3. Có sự khác biệt rất rõ rệt về mức độ tương tác với polymerase-gamma của các loại nucleoside/nucleotide khác nhau. Thứ tự độ mạnh của khả năng ức chế polymerase-gamma của các NRTI là như sau: zalcitabine (HIVID<sup>TM</sup>) > didanosine (Videx<sup>TM</sup>) > stavudine (Zerit<sup>TM</sup>) > lamivudine (Epivir<sup>TM</sup>) ≥ abacavir (Ziagen<sup>TM</sup>) ≥ tenofovir (Viread<sup>TM</sup>) ≥ emtricitabine (Emtriva<sup>TM</sup>).
4. Zidovudine (AZT) có lẽ khá đặc biệt ở chỗ dạng triphosphate hoạt động của nó chỉ ức chế rất yếu polymerase-gamma. Tuy nhiên, một cơ chế khác có thể giải thích tại sao AZT có thể gây giảm mtDNA mà không ức chế polymerase-gamma. AZT ức chế thymidine kinase type 2 (TK2) của ty thể, và do đó gây thay đổi tổng hợp các pyrimidine nucleotide tự nhiên dẫn tới giảm mtDNA (McKee 2004, Saada 2001). AZT có thể được chuyển hóa thành stavudine, ít nhất là trong một số loại tế bào của cơ thể (Becher 2003, Bonora 2004).
5. Nhiễm độc ty thể có tính chất đặc hiệu mô. Tính chất này được giải thích bằng hiện tượng hấp thu các NRTI vào tế bào và ty thể, cũng như sự hoạt hoá bằng phosphoryl hoá là khác nhau giữa các loại tế bào.
6. Nhiễm độc ty thể có thể tăng lên khi có 2 hoặc nhiều NRTI được phối hợp.
7. Sự sao chép của ty thể cũng bị ảnh hưởng mà không có các thay đổi về mtDNA (Mallon 2005, Galluzzi 2005). Tuy nhiên, cơ chế và tác động lâm sàng của hiện tượng này còn chưa rõ ràng.

### ***Biểu hiện lâm sàng***

Sự thiếu hụt mtDNA có thể biểu hiện trên lâm sàng ở một hoặc nhiều mô đích (Hình 1).

Ở gan, nhiễm độc ty thể biểu hiện bằng tăng lắng mỡ, gây mỡ hoá (dạng hạt nhỏ hoặc hạt lớn). Mỡ hoá có thể khiến men gan tăng. Tình trạng mỡ hoá gan có thể gặp thậm chí với chỉ một NRTI ví dụ ddI và có thể tiến triển tới suy gan và toan lactic, một biến chứng nặng gây

tử vong nhưng hiếm (Lambert 1990). Nhiễm độc gan chủ yếu gặp khi điều trị các dideoxynucleosides như ddI, d4T và ddC, nhưng cũng đã thấy ở bệnh nhân điều trị AZT. Thời điểm xuất hiện mất DNA ty thể ở gan phụ thuộc thời gian phơi nhiễm với NRTI (Walker 2004a). Trên kính hiển vi điện tử có thể quan sát thấy biến đổi hình thái bất thường của ty thể.



Hình 1: Biểu hiện nhiễm độc ty thể ở các cơ quan. Dấu chấm hỏi là các biểu hiện còn đang tranh cãi.

Một biến chứng điển hình của nhiễm độc ty thể là tăng lactate huyết thanh. Hiện tượng này được mô tả nhiều khi điều trị stavudine kéo dài (Saint-Marc 1999, Carr 2000), đặc biệt là khi kết hợp didanosine (ddI). Độc tính của ddI cũng tăng lên khi tương tác với ribavirin và hydroxyurea. Tầm quan trọng của tăng lactate không triệu chứng còn chưa rõ. Khi tăng lactate có triệu chứng, thì phần lớn các triệu chứng đều không đặc hiệu như buồn nôn, đau hạ sườn phải hoặc đau cơ. Trong đa số các ca, nồng độ bicarbonate và khoảng trống anion ( $\text{Na}^+ - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ ) đều bình thường, mặc dù men gan transaminase tăng nhẹ (Lonergan 2000a). Vì thế, chẩn đoán chủ yếu dựa vào định lượng trực tiếp lactate. Để tránh sai số, cần lấy máu tĩnh mạch không garô khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi. Máu cần được lấy vào ống có fluoride và chuyển trong hộp đá đến phòng xét nghiệm để làm xét nghiệm ngay lập tức. Các căn nguyên không liên quan tới ty thể cần được lưu ý chẩn đoán phân biệt (Bảng 1) và cần tìm biểu hiện nhiễm độc ở các cơ quan.



<b>Bảng 1. Căn nguyên gây tăng lactate/toan lactic</b>	
<b>Toan lactic type A</b>	<b>Toan lactic type B</b>
<i>(Thiếu oxy tổ chức)</i> Sốc Nhiễm độc CO Suy tim	<i>(Cơ chế khác)</i> Thiếu thiamine Kiềm máu (pH>7.6) Động kinh Adrenalin (nội sinh, ngoại sinh) Suy gan Ung thư (lymphoma, các u đặc) Nhiễm độc (nitroprusside, methanol, methylene glycol, salicylates) Fructose Thiếu một số men (hiếm) Đột biến mtDNA Thiếu hụt mtDNA

Bệnh cơ do ty thể ở bệnh nhân HIV điều trị ARV được mô tả lần đầu ở bệnh nhân điều trị AZT liều cao (Arnaudo 1991). Tình trạng yếu cơ vẫn có thể bộc lộ khi tập luyện. Nồng độ CK huyết thanh bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. Mô học của cơ giúp phân biệt giữa dạng tổn thương do nhiễm độc ty thể với dạng bệnh cơ do HIV bởi 2 bệnh này có thể mắc cùng lúc. Trên tiêu bản hoá mô, các sợi cơ trong bệnh cơ do ty thể thường âm tính với phản ứng cytochrome c-oxidase và có các ty thể cấu trúc bất thường, trong khi ở bệnh cơ do HIV, các sợi cơ bị thâm nhiễm lympho bào T CD8. Thử nghiệm gắng sức có thể phát hiện ngưỡng lactate thấp và giảm đào thải lactate, nhưng trên lâm sàng những thay đổi này rất khó phân biệt với tình trạng không tập luyện (lack of aerobic exercise).

Điều trị các “thuốc D” kéo dài có thể dẫn tới bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác cân xứng ở ngón chi của chi dưới (Simpson 1995, Moyle 1998). Tăng lactate huyết thanh là xét nghiệm giúp phân biệt dạng bệnh lý này của sợi trục thần kinh với dạng tương tự do HIV gây ra, mặc dù trong đa số các trường hợp lactate bình thường. Khi chẩn đoán phân biệt cần nhớ bệnh lý đa dây thần kinh do ty thể thường xảy ra vài tuần hoặc vài tháng sau khi điều trị các “thuốc D”. Ngược lại, bệnh lý đa dây thần kinh do HIV thường không tụt đi mà tiến bộ hơn khi điều trị ARV.

Thuật ngữ “rối loạn phân bố mỡ” chỉ tình trạng thay đổi phân bố mỡ của cơ thể khi điều trị HAART kéo dài. Một số bệnh nhân bị rối loạn phân bố mỡ có thể có các vùng tăng lắng đọng mỡ (thường là ổ bụng và vùng sau gáy), trong khi một số bệnh nhân khác lại mất mỡ (ở má, thái dương hoặc mô mỡ ở chi). Tăng lắng đọng mỡ và mất mỡ có thể xảy ra ở cùng một bệnh nhân. Mất mỡ (còn gọi là teo mỡ) có thể phục hồi một phần và thường xuất hiện sau 1 năm kể từ lúc bắt đầu điều trị HAART. Ở vùng mô dưới da bị ảnh hưởng, người ta thấy có các bất

thường vi cấu trúc của ty thể và giảm mtDNA, đặc biệt là các bệnh nhân điều trị d4T (Walker 2002b). Phân tích in vitro và in vivo các tế bào mỡ cũng thấy mất lipid nội bào, giảm bậc lộ các yếu tố sao chép ái mỡ (adipogenic transcription factor) (PPAR-gamma và SREBP-1) và tăng các chỉ số apoptosis. Điều trị NRTI cũng có thể làm hư hại một số chức năng nội tiết của tế bào mỡ. Ví dụ, NRTI có thể làm giảm tiết adiponectin và thông qua cơ chế này gây ra kháng insulin. Stavudine được xác định là yếu tố nguy cơ đặc biệt, mặc dù vậy các NRTI khác như AZT cũng góp phần. Khi thay stavudine bằng các NRTI khác, nồng độ mtDNA và cải thiện cùng với hiện tượng tăng nhẹ mô mỡ dưới da (McComsey 2004). Ngược lại, chuyển không dùng PI không làm giảm tình trạng rối loạn phân bố mỡ hay apoptosis của tế bào mỡ. Như vậy, các dữ kiện cho tới nay đều đồng thuận về tác động nổi bật của nhiễm độc ty thể do NRTI lên quá trình bệnh sinh của rối loạn phân bố mỡ.

Một số nghiên cứu cho thấy tác động của NRTI lên nồng độ mtDNA trong máu (Coté 2003, Miro 2003). Tác động về mặt chức năng của nhiễm độc ty thể trên lympho bào đến nay còn chưa rõ. Cần lưu ý rằng người ta đã ghi nhận quá trình mất CD4 và CD8 đã chậm lại khi nồng độ didanosine huyết tương tăng lên khi dùng cùng tenofovir hoặc khi trọng lượng cơ thể thấp (Negredo 2004). Khi cho các lympho bào T được kích thích phân bào tiếp xúc với các nồng độ cao hơn mức điều trị của ddI đã thấy mtDNA giảm rõ và sau đó là hiện tượng giảm tăng sinh lympho bào đã chậm hơn và tăng apoptosis (Setzer 2005). Các kết quả đó cho thấy tác động của nhiễm độc ty thể do NRTI trên lympho bào là cách giải thích hợp lý nhất cho hiện tượng giảm lympho bào chậm lại khi điều trị didanosine và nhiễm độc ty thể có các đặc tính ức chế miễn dịch.

Tăng lipase huyết thanh không triệu chứng cũng không phải là ít gặp khi điều trị HAART nhưng không có giá trị dự báo sự xuất hiện của viêm tụy (Maxson 1992). Tần số viêm tụy được tính là 0,8 ca/100 năm khi điều trị HAART có NRTI. Viêm tụy có biểu hiện lâm sàng liên quan đặc biệt tới ddI. Tái sử dụng ddI có thể gây viêm tụy tái phát và do đó cần tránh. Người ta đã đưa ra cơ chế ty thể để giải thích sự xuất hiện viêm tụy, nhưng điều này vẫn chưa được chứng minh.

Điều trị kéo dài bằng các didoxynucleoside cũng gây tăng acid uric máu (Walker 2006a). Cơ chế có thể có 2 phần. Rối loạn chức năng ty thể làm tăng hình thành lactate, từ đó cạnh tranh với urate tại ống thận. Chuỗi hô hấp bị rối loạn cũng gây giảm ATP, và hiện tượng này làm tăng sinh urate từ chu trình purine nucleotide.

Tổn thương ty thể ở thận vẫn còn đang được tranh cãi. Liều trên mức điều trị của tenofovir (Viread™) gây ra hội chứng Fanconi với biểu hiện mất phosphate ở ống thận và loãng xương trên động vật thực nghiệm (Nhóm đánh giá Tenofovir 2001). Tenofovir là một dẫn chất nucleotide được chuyển vào ống thận bằng một chất vận chuyển anion đặc biệt. Nồng độ thuốc cao quá mức trong ống thận có thể dẫn tới giảm nhân bản mtDNA cho dù TDF chỉ ức chế polymerase-gamma ở mức yếu. Giảm mtDNA đã thấy ở tiêu bản sinh thiết thận của các bệnh nhân điều trị TDF+ddI, một phối hợp mà do nhiều lý do đã không còn được khuyến cáo (Côté 2006). Cần lưu ý là các nghiên cứu lâm sàng đó không đưa đến việc cấp phép cho tenofovir, và các kết quả trên thực tế cũng không chứng tỏ khả năng gây độc ty thể của tenofovir lên ống thận. Phần lớn các nghiên cứu chỉ đo mức thanh thải creatinine và phosphate huyết thanh (Izzedine 2005), cho dù suy giảm chức năng thận không phải là biểu hiện được mong đợi của hội chứng Fanconi và tăng mất phosphate qua thận có thể bị ẩn giấu nhờ huy động từ xương. Các phương pháp đo nhạy hơn đã cho thấy có hiện tượng giảm tái hấp thu phosphate ở thận và tăng phosphatase kiềm ở bệnh nhân điều trị tenofovir (Kinai 2005). Các ca đái phosphate đã được báo cáo khi điều trị với các NRTI khác.

AZT được sử dụng để làm giảm nguy cơ lây truyền dọc HIV và cũng khiến nồng độ mtDNA trong rau thai cũng như trong máu cuống rốn trẻ sơ sinh giảm thấp (Shiramizu 2003, Divi 2005). AZT còn gây thiếu máu thoáng qua ở trẻ sơ sinh, cũng như gây giảm bạch cầu trung tính, tiểu cầu và lympho, các biểu hiện này có thể kéo dài hàng tháng (Venhoff 2006). Một nghiên cứu thuần tập ở Pháp đã thấy tăng tỷ lệ bệnh cơ do ty thể ở trẻ nhỏ phơi nhiễm với NRTI chu sinh (Blanche 1999). Tăng lactate máu không phải là ít gặp ở các trẻ trong thời kỳ chu sinh và có thể kéo dài vài tháng sau khi sinh (Noguera 2003). Các dữ liệu theo dõi dài ngày là chưa có và cần áp dụng các hệ thống giám sát tốt hơn (Venhoff 2006).

### ***Theo dõi và chẩn đoán***

Hiện không có phương pháp nào đáng tin cậy để dự đoán nguy cơ nhiễm độc ty thể ở từng bệnh nhân. Việc xác định nồng độ mtDNA ở máu ngoại vi (PBMC) là không có ích lợi gì. Xác định nồng độ mtDNA tại mô bị bệnh có lẽ có độ nhạy cao hơn, tuy nhiên phương pháp này là xâm nhập và chưa được đánh giá theo kết quả lâm sàng.

Khi đã có triệu chứng, sinh thiết và xét nghiệm mô học sẽ giúp chẩn đoán đúng. Các đặc điểm sau trên mô sinh thiết giúp hướng tới tổn thương ty thể: bất thường siêu cấu trúc ty thể, giảm hoạt tính hoá mô của cytochrome c-oxidase, các thoái hoá mỡ nội bào đặc biệt dưới dạng vi hạt và các sợi màu đỏ “tả tơi” (ragged-red fibers).

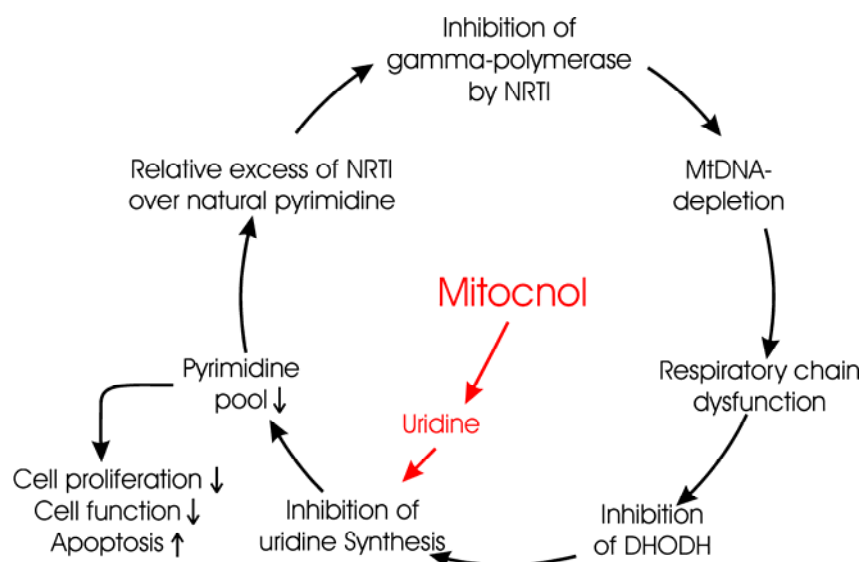
## ***Điều trị và dự phòng nhiễm độc ty thể***

### **Tương tác thuốc**

Tương tác thuốc có thể là yếu tố phát động gây ra các triệu chứng nhiễm độc ty thể và cần được chú ý. Độc tính ty thể của ddI tăng lên khi tương tác với ribavirin, hydroxyurea và allopurinol (Ray 2004). Khi ddI phối hợp với TDF, phải giảm liều ddI xuống 250 mg/ngày. Dẫn chất thymidine với tên brivudine là một thuốc ức chế herpes có thể làm tăng độ nhạy với tình trạng nhiễm độc ty thể do NRTI bởi một trong các dạng chuyển hoá của thuốc là chất ức chế DHODH (xem dưới). Brivudine không được phối hợp với các dẫn chất pyrimidine điều trị HIV.

Rối loạn chuyển hoá của ty thể còn do ibuprofen, valproic acid và acetyl salicylic acid gây ra bởi các chất này làm giảm sử dụng acid béo của ty thể. Acetyl salicylic acid có thể gây tổn thương ty thể và các tổn thương như vậy ở gan có thể gây hội chứng Reye. Valproic acid có thể gây toan lactic nặng nguy hiểm tính mạng. Amiodarone và tamoxifen cũng ức chế tổng hợp ATP của ty thể. Acetaminophen và các thuốc khác làm hư hại tác dụng bảo vệ chống oxy hoá (glutathione) của ty thể khiến chúng bị tổn thương do các gốc tự do. Các kháng sinh aminoglycoside và chloramphenicol không chỉ ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn mà trong một số tình huống còn làm hỏng quá trình tạo peptide của ty thể như các vật cộng sinh nội bào tương tự vi khuẩn của chúng ta (bacteria-like endosymbionts). Adefovir và cidofovir cũng là các chất ức chế polymerase-gamma. Rượu là một chất độc ty thể.

Biện pháp can thiệp quan trọng nhất trên lâm sàng là ngừng các NRTI gây nhiễm độc ty thể. Một số nghiên cứu ngẫu nhiên đã cho thấy chuyển từ stavudine (Zerit<sup>TM</sup>) sang một thuốc ít độc tính hơn đã cải thiện tình trạng mất mỡ tụy chậm và không nhiều (McComsey 2004, Martin 2004, Moyle 2006). Ngược lại, chuyển từ PI sang NNRTI không có tác dụng này. Các kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của nhiễm độc ty thể trong bệnh sinh của teo mỡ.



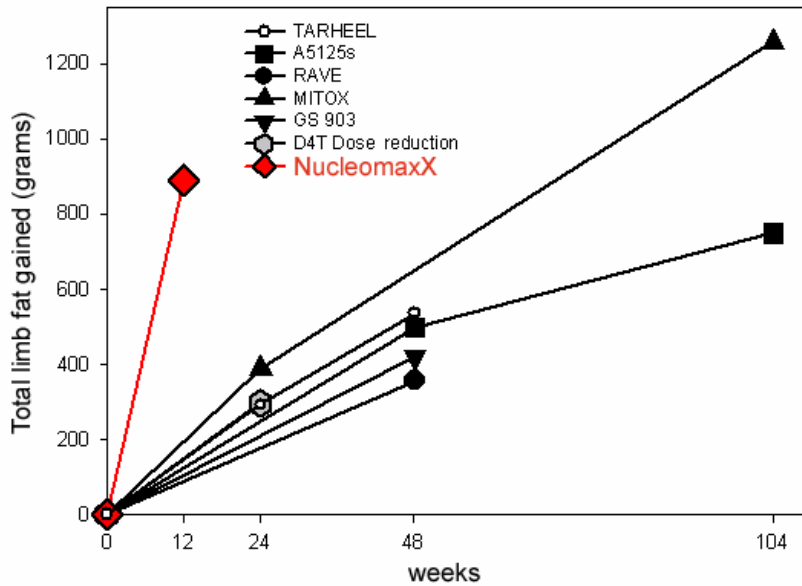
Hình 2: Cơ chế tác dụng của Mitocnol (NucleomaxX™) trong dự phòng và điều trị nhiễm độc ty thể

### Uridine

Biện pháp điều trị duy nhất cho nhiễm độc ty thể mà không thay đổi NRTI là bổ sung uridine hoặc tiền chất của nó. Như mô tả ở trên, mọi chuỗi hô hấp khi hư hại đều gây ra ức chế DHODH, một men cần cho tổng hợp uridine và các dẫn chất pyrimidine của nó (Hình 2). Giảm pyrimidine nội bào dẫn tới tăng tương đối các dẫn chất pyrimidine ngoại sinh nguồn gốc từ NRTI cạnh tranh tại polymerase-gamma. Vòng xoắn bệnh lý hình thành và dẫn tới giảm mtDNA. Khi bổ sung uridine, vòng xoắn này bị phá vỡ dẫn tới tăng mtDNA.

Uridine loại bỏ mọi tác động của giảm mtDNA ở tế bào gan và bình thường hoá quá trình sinh lactate, tăng sinh tế bào, tốc độ chết của tế bào và nhiễm mỡ nội bào (Walker 2003). Ngược lại, dùng vitamine bổ sung không có ích gì cho mô hình này. Uridine còn có tác dụng bình thường hóa kiểu hình teo mỡ của tế bào mỡ đã tiếp xúc stavudine (Walker 2006b).

Uridine được dung nạp tốt, kể cả ở liều cao khi uống hoặc tĩnh mạch (van Groeningen 1986, Kelsen 1997). Một loại thực phẩm bổ sung với tên Mitocnol có hoạt tính sinh học của uridine cao gấp 8 lần so với uridine truyền thống (Venhoff 2005). Mitocnol đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng giả dược trên các bệnh nhân mất mỡ (teo mỡ) đang điều trị d4T hoặc AZT và thuốc đã có tác dụng cải thiện mỡ dưới da (Sutinen 2007). Tác động của Mitocnol lên mỡ dưới da nhanh hơn và rõ hơn khi so sánh với chiến lược thay thuốc (ví dụ thay stavudine và zidovudine bằng các thuốc bất độc với ty thể hơn) (hình 3).



Hình 3: Lượng mỡ dưới da tăng lên khi dùng Mitocnol ở bệnh nhân điều trị stavudine và zidovudine (so sánh với các chiến lược tránh dùng NRTI).

Một thử nghiệm lâm sàng khác cũng cho thấy Mitocnol có tác dụng tốt khi bệnh nhân và bác sỹ tính điểm teo mỡ (McComsey 2007).

Các nghiên cứu in vitro, nghiên cứu trên động vật và trên lâm sàng đã cho thấy Mitocnol có tác dụng đối kháng với viêm gan mỡ hóa do ty thể (Walker 2004b, Banasch 2006, Lebrecht 2007). Dữ liệu từ nghiên cứu trên động vật cho thấy bổ sung uridine còn đối kháng với độc tính huyết học và bệnh có do AZT (Sommadosi 1988).

Mitocnol dung nạp tốt và chưa thấy có tác dụng phụ. Trong một nghiên cứu, HDL giảm không có ý nghĩa về lâm sàng, trong khi ở một nghiên cứu khác HDL-cholesterol không thay đổi (McComsey 2007). Không thấy có các tương tác bất lợi giữa uridine và ART (Sommadosi 1988, Koch 2003, McComsey 2007, Sutinen 2007). Ở châu Âu và bắc Mỹ, Mitocnol được cung cấp dưới dạng thực phẩm bổ sung có tên NucleomaxX® và có thể mua được ở các nhà thuốc và qua mạng internet ([www.nucleomaxX.com](http://www.nucleomaxX.com)).

Trong trường hợp tăng lactate máu và toan lactic, cần phải ngừng ngay lập tức mọi NRTI (Brinkman 2000). Dùng bổ sung hỗn hợp vitamin cũng được khuyến cáo nhưng chưa có dữ liệu nào về hiệu quả của phương pháp này (Walker 1995, Venhoff 2002). Sau khi ngừng NRTI, phải mất vài tuần lactate máu mới trở về bình thường. Lúc này có thể dùng các NRTI không gây độc với ty thể nhưng bệnh nhân phải được theo dõi chặt. Điều trị hỗ trợ tăng lactate máu và toan lactic được tổng kết trong Bảng 2.

<b>Bảng 2. Điều trị hỗ trợ tăng lactate ở bệnh nhân HIV (bệnh nhân người lớn, không mang thai)</b>	
<b>Lactate 2-5 mmol/L + triệu chứng</b>	<b>Lactate &gt; 5 mmol/L hoặc toan lactic</b>
Ngừng các thuốc độc cho ty thể Dừng các vitamin và NucleomaxX (36g 3 lần/ngày trong 3 ngày liên tiếp mỗi tháng)	Ngừng mọi NRTI và các thuốc gây độc ty thể Hồi sức tích cực Duy trì hemoglobin > 100 g/L Tránh các chất gây co mạch Thở Oxy Điều trị hạ đường huyết Bicarbonate (tranh cãi) – 50-100 mmol nếu pH<7.1 Coenzyme Q <sub>10</sub> (100 mg TID) Vitamin C (1 g TID) Thiamine (Vit. B <sub>1</sub> , 100 mg TID) Riboflavin (Vit. B <sub>2</sub> , 100 mg QD) Pyridoxine (Vit. B <sub>6</sub> , 60 mg QD) L-acetyl carnitine (1 g TID) NucleomaxX (36 g TID cho tới khi lactate <5 mmol/L)

TID: 3 lần/ngày, QD: 1 lần/ngày

## Tài liệu tham khảo

1. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991, 337:508-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=1671889>
2. Banasch M, Goetze O, Knyhala K et al. Uridine supplementation enhances hepatic mitochondrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006, 20:1554-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16847412>
3. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003, 17:555-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12598776>
4. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999, 354:1084-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509500>
5. Bonora S, Boffito M, D'Avolio A, et al. Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine. *AIDS* 2004, 18:577-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090817>
6. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
7. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000, 14:2801-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
8. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:F51-F58. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
9. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000, 14:F25-F32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716495>
10. Côté HC, Yip B, Asselin JJ, et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. *J Infect Dis* 2003, 187:1972-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792876>
11. Côté HC, Magil A, Harrig M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006, 11:79-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=16518963>

## 9. Xét nghiệm HIV kháng thuốc

*Eva Wolf*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Sự xuất hiện các chủng virus kháng thuốc là một trong những nguyên nhân chính gây thất bại điều trị. Nếu kháng với nhiều nhóm thuốc thì các phác đồ thay thế là rất hạn chế và thành công của các phác đồ cứu cánh (salvage) có thể chỉ duy trì được trong thời gian ngắn.

Sự xuất hiện nhanh chóng của các chủng kháng thuốc là do tốc độ sinh sản nhanh của HIV – có khoảng 10 triệu hạt virus mới được tạo ra mỗi ngày (Perelson 1996) – và tỷ lệ sai sót rất cao của gen sao chép ngược. Điều này dẫn đến tốc độ đột biến rất cao của HIV và HIV luôn tạo ra những chủng mới, thậm chí khi không điều trị. Khi có ARV, các chủng mang đột biến kháng được chọn lọc và trở thành chủng ưu thế (Drake 1993).

Bên cạnh những quy tắc cơ bản về xét nghiệm kháng thuốc và phiên giải kết quả, chương này còn tập trung vào giải trình tự gen sao chép ngược, protease, integrase và env cũng như các kiểu kháng thuốc xuất hiện khi điều trị. Phần lớn dữ liệu có được từ các bệnh nhân subtype B (chiếm khoảng 12% tổng số người nhiễm HIV toàn cầu). Tuy nhiên, hiện nay các virus không B cũng đã được nghiên cứu. Con đường kháng thuốc và kiểu kháng thuốc có thể khác nhau giữa các subtype (Snoeck 2006).

### **Các phương pháp xét nghiệm kháng thuốc**

Có 2 phương pháp xét nghiệm dùng để đo độ nhạy cảm của HIV với thuốc ARV – xét nghiệm kiểu gen và xét nghiệm kiểu hình (Wilson 2003). Cả 2 loại đều đã được lưu hành trên thị trường. Một số xét nghiệm kiểu gen hiện đang lưu hành là: HIV-1 TrueGene™, *Bayer Healthcare Diagnostics/Siemens Medical Solutions Diagnostics*; hoặc ViroSeq™, *Celera Diagnostics/Abbott Laboratories*, cả hai đều được FDA công nhận. Một số loại xét nghiệm kiểu gen khác như Virco™TYPE HIV-1, *Virco*, GenoSure (Plus), *LabCorp*, hoặc GeneSeq, *Monogram Biosciences* (trước đây là *Virologic*) được tạo ra trong các phòng thí nghiệm của hãng sản xuất và sử dụng chủ yếu trong các thử nghiệm lâm sàng. Xét nghiệm kiểu hình bao gồm: Antivirogram™, *Virco*; PhenoSense™, *Monogram Biosciences* (trước đây là *ViroLogic*); và Phenoscript™, *Viralliance*.

Nhược điểm của xét nghiệm kiểu hình là thời gian thực hiện xét nghiệm dài và giá thành đắt. Giá thành của 1 xét nghiệm kiểu gen là 350-500 euro/mẫu tùy từng loại và phòng xét nghiệm. Trong khi đó giá thành của xét nghiệm kiểu hình thường cao hơn gấp đôi.



Nhược điểm của cả 2 phương pháp là chúng đều phải cần một lượng virus tối thiểu nhất định để tiến hành xét nghiệm. Nếu tải lượng virus (VL) dưới 500-1000 bản sao/ml thì cả 2 phương pháp đều không thể phát hiện được kháng thuốc.

### **Xét nghiệm kháng thuốc kiểu hình**

Phương pháp này trực tiếp đo mức độ nhạy cảm với thuốc của virus. Tốc độ nhân bản của virus được đo trên các môi trường nuôi cấy tế bào dưới áp lực chọn lọc của thuốc với nồng độ tăng dần và so sánh với tốc độ nhân bản của virus hoang dại.

Nồng độ thuốc được biểu thị bằng giá trị IC50 (50% nồng độ ức chế). IC50 là nồng độ thuốc cần để ức chế 50% sự nhân bản của virus. Độ nhạy của virus được tính bằng tỷ số giữa IC50 của virus xét nghiệm và IC50 của virus hoang dại (tính theo số lần) và so sánh với giá trị ngưỡng (cut-off value). Giá trị ngưỡng chính là giá trị cho phép của tỷ số giữa IC50 của virus xét nghiệm và virus hoang dại mà tại đó chủng HIV xét nghiệm vẫn còn nhạy. Xác định giá trị ngưỡng rất quan trọng khi đánh giá kết quả.

### **Định nghĩa về ngưỡng**

Hiện có 3 khái niệm ngưỡng đang được sử dụng. *Ngưỡng kỹ thuật* là thước đo sự biến thiên về phương pháp của xét nghiệm. *Ngưỡng sinh học* đánh giá sự biến thiên giữa các chủng virus hoang dại phân lập từ các bệnh nhân chưa bao giờ dùng ARV.

*Ngưỡng lâm sàng* là giá trị IC50 cao nhất còn có khả năng thành công điều trị về mặt virus học. Kết quả của các xét nghiệm VircoType™ và PhenoSense™ đã bao gồm cả giá trị ngưỡng lâm sàng cận dưới và cận trên. Cận dưới là số lần thay đổi của IC50 và có ý nghĩa là đáp ứng virus giảm nhẹ. Số lần thay đổi vượt quá cận trên có ý nghĩa là kháng thuốc, và số lần thay đổi nằm giữa 2 cận có ý nghĩa là kháng 1 phần.

### **Xét nghiệm kháng thuốc kiểu gen**

Các xét nghiệm kiểu gen dựa trên phân tích các đột biến liên quan tới kháng thuốc. Chúng chủ yếu được xác định bằng cách giải trình tự gen của virus HIV sau khi đã được nhân bản hoặc bằng các kỹ thuật lai đặc hiệu với các oligonucleotid hoang dại hoặc kháng thuốc.

Người ta chú ý nhất đến vùng pol mã hóa cho các men của virus (protease, sao chép ngược và integrase) và vùng env (mã hóa cho glycoprotein vỏ với 2 tiểu phần gp41 và gp120). Các xét nghiệm kiểu gen chỉ phát hiện các chủng đột biến chiếm ít nhất 20-30% tổng số virus trong cơ thể và chỉ là một phép đo kháng thuốc gián tiếp. Các đột biến gây giảm nhạy cảm đã được mô tả rất rõ cho đa số các thuốc kháng HIV, nhưng do có nhiều loại hình đột biến khác nhau,

có thể có các đột biến bù trừ, nên việc đánh giá mức độ kháng thuốc đối với 1 thuốc nhất định là khó.

Phiên giải kết quả kiểu gen kháng thuốc dựa trên sự tương quan giữa kiểu gen, kiểu hình và đáp ứng virus. Dữ liệu có được là từ các nghiên cứu in vitro, các quan sát về lâm sàng và xét nghiệm lặp lại (các đột biến được kiểm tra xem mức độ kháng thuốc kiểu hình ra sao).

### **Các hệ thống phiên giải theo quy luật**

Để phiên giải kết quả kháng thuốc kiểu hình đối với các loại hình kiểu gen, các hệ thống phiên giải theo quy luật đã được sử dụng. Dựa trên y văn và các kết cục lâm sàng, các chuyên gia (ví dụ nhóm kháng thuốc ANRS AC11 của Pháp hoặc nhóm HIV GRADE) đã phát minh các thuật giải (algorithm), và chỉnh sửa, cập nhật chúng hàng năm hoặc 2 lần mỗi năm.

### **Hệ thống phiên giải dựa trên dữ liệu và virtual phenotype**

Ngược với các quy luật phiên giải dựa trên kiến thức, các hệ thống phiên giải kết quả kháng thuốc dựa trên dữ liệu như geno2pheno hoặc vircoType™ sử dụng các mô hình toán học để dự đoán kiểu hình kháng thuốc và/hoặc đáp ứng virus từ kiểu gen. Hình thức này được gọi là “virtual phenotype”: một loại hình gen kháng thuốc được phân tích dưới sự trợ giúp của một cơ sở dữ liệu rất lớn chứa các ví dụ có sẵn về các cặp kiểu gen – kiểu hình.

Geno2pheno áp dụng cách tiếp cận kiểu “máy” (machine learning approaches) như cây quyết định và các máy hỗ trợ vector (Beerenwinkel 2003). Hệ thống này lấy thông tin từ các cặp kiểu gen-kiểu hình, xác định các nguyên tắc và dự đoán kiểu hình kháng thuốc cho một kiểu gen nhất định.

Đối với VircoType, các kiểu gen trùng với virus mà bệnh nhân mang sẽ được tìm trong một cơ sở dữ liệu. IC50 của mỗi virus tìm thấy sẽ được tính trung bình, từ đó tính ra kiểu hình hợp lý nhất của virus của bệnh nhân. Trong phiên bản cập nhật của VircoType, mọi đột biến và cặp đột biến của virus của bệnh nhân đóng góp tạo nên kháng thuốc đều được xác định dựa trên mô hình hồi quy tuyến tính đa biến. Chúng sẽ được đưa vào mô hình hồi quy tương ứng cùng với các hệ số kháng thuốc đặc hiệu của từng đột biến và cặp đột biến. Kết quả của mô hình hồi quy này là số lần thay đổi IC50 của virus bệnh nhân mang so với IC50 của virus hoang dại.

Sự phiên giải kết quả của vircoType™ dựa trên mô hình hồi quy tuyến tính đa biến được áp dụng cho một bộ dữ liệu lớn chứa trên 45.000 cặp kiểu gen-kiểu hình. Sự thay đổi của IC50 được mô hình hóa dưới dạng một hàm số của các đột biến và cặp đột biến. Tương tác

giữa các đột biến riêng lẻ được tính bằng cách đưa vào mô hình các cặp đột biến. Hồi quy tuyến tính gán hệ số cho khả năng kháng từng thuốc cụ thể của mọi đột biến và cặp đột biến. Tác dụng hợp đồng của các đột biến được gán hệ số dương, tác dụng đối kháng hoặc tác dụng làm tái nhạy cảm được gán hệ số âm.

Các cơ sở dữ liệu kháng thuốc quan trọng nhất đều có miễn phí trên mạng internet ở các địa chỉ sau:

- Stanford-Database: <http://hiv.net/link.php?id=24>
- Los Alamos-Database: <http://hiv.net/link.php?id=25>
- geno2pheno: <http://hiv.net/link.php?id=26>
- HIV Genotypic Drug Resistance Interpretation – ANRS AC11: <http://hiv.net/link.php?id=138>
- HIV-GRADE: <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage.html>

Một số nhà sản xuất các xét nghiệm kháng thuốc đã đưa sẵn các hướng dẫn phiên giải kết quả vào hệ thống của họ (ví dụ vircoType™ HIV-1, *Virco* hoặc GuideLines® (TruGene™), *Bayer HealthCare Diagnostics*).

#### **Các hệ thống phiên giải theo quy luật**

- HIV-GRADE: <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage.html>
- Stanford-Database: <http://hiv.net/link.php?id=24>
- HIV Genotypic Drug Resistance Interpretation – ANRS AC11: <http://hiv.net/link.php?id=138>
- Los Alamos-Database: <http://hiv.net/link.php?id=25>

#### **Các hệ thống phiên giải theo dữ liệu**

- geno2pheno: <http://hiv.net/link.php?id=26>

### **Đại cương**

Trong trình tự nucleotide của bộ gen HIV, cứ 3 nucleotide nhóm lại thành 1 codon và mã hóa cho một amino acid trong trình tự protein. Các đột biến kháng thuốc được mô tả bằng 1 con số chỉ vị trí của codon tương ứng và 2 chữ cái: chữ cái trước con số là amino acid tại vị trí codon đó ở virus hoang dại, còn chữ cái sau con số là amino acid tại codon đột biến. Ví dụ

M184V là đột biến ở codon 184 của gen sao chép ngược dẫn tới sự thay đổi methionine thành valine ở men sao chép ngược

### **Cơ chế kháng thuốc**

**Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)** là các tiền chất và chỉ có tác dụng sau khi được chuyển thành dạng triphosphate. Các dẫn xuất nucleotide (TDF) chỉ cần 2 bước phosphoryl hóa thay vì 3 bước. Các NRTI đã phosphoryl hóa cạnh tranh với các dNTP tự nhiên. Sự tích hợp của NRTI đã phosphoryl hóa vào DNA tiền virus (proviral DNA) làm ngừng quá trình kéo dài của proviral DNA và dẫn tới sự cắt đột ngột chuỗi DNA.

Ức chế trong không gian (sterical inhibition) gây ra do các đột biến khiến men sao chép ngược nhận được sự khác biệt giữa NRTI và dNTP. Khi đó sự tích hợp của NRTI bị ngăn lại, thay vào đó là sự tích hợp của dNTP (e.g. trong trường hợp của M184V, Q151M, L74V, hoặc K65R; Naeger 2001, Clavel 2004).

Ly giải phosphoryl (phosphorylysis) thông qua ATP (adenosine triphosphate) hoặc pyrophosphate dẫn tới hiện tượng tách các NRTI đã tích hợp khỏi chuỗi DNA đang kéo dài. Đây là trường hợp của M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y và K219Q (Meyer 2000).

Phosphorylysis dẫn tới kháng chéo giữa các NRTI và mức độ thì khác nhau giữa các thuốc (AZT, d4T > ABC > ddI > 3TC). Ngược lại với các đột biến tách, K65R làm giảm hiện tượng tách khỏi DNA của mọi NRTI, dẫn tới tăng sức bền khi NRTI đã tích hợp. Đối với K65R, sự phối hợp của các cơ chế đối kháng – một mặt giảm tích hợp, một mặt giảm chia tách - dẫn tới giảm nhạy cảm với đa số NRTI nhưng tăng nhạy cảm với AZT (White 2005).

**Non-nucleoside RT inhibitors (NNRTIs)** cũng ức chế men sao chép ngược của virus.

NNRTI là các phân tử nhỏ gắn vào phần ưa nước gần với vùng xúc tác của RT. Các đột biến tại điểm gắn của NNRTI làm giảm ái tính của NNRTI với RT, dẫn tới mất hoạt tính kháng virus của NNRTI và thất bại điều trị.

**Protease inhibitors (PIs)** cản trở men protease cắt gag-pol-polyprotein tiền chất của virus, do đó tạo ra các hạt virus không hoàn chỉnh và không trưởng thành. Kháng PI thường xuất hiện chậm, bởi vì phải có nhiều đột biến tích lũy trước. Đây gọi là “hàng rào gen”. Đối với PI, người ta phân biệt *đột biến chính (tiên phát)* và *đột biến phụ (hoặc thứ phát)*.

*Đột biến chính* gây kiểu hình kháng thuốc. Chúng được chọn lọc sớm trong quá trình hình thành kháng thuốc đối với 1 thuốc nhất định và nằm tại vị trí hoạt động của protease. Các đột biến này giảm khả năng gắn của thuốc vào men. Các đột biến chính còn làm giảm hoạt động

của protease. *Các đột biến phụ* (còn gọi là đột biến thứ phát) nằm bên ngoài vị trí hoạt động của men và thường xảy ra sau các đột biến chính. Các đột biến phụ hay xuất hiện ở các vị trí đa hình của các subtype không phải B. Các đột biến phụ có tác dụng bù lại sự suy giảm hoạt động của virus (viral fitness) do đột biến chính gây ra (Nijhuis 1999, Johnson 2006).

Bảng 1. Các đột biến chính và phụ của protease

<p><b>Đột biến chính</b></p> <p>D30N, V32I, M46I/L/V, I47V/A, G48V/M, I50V/L, I54VM/L/T/A/S, L76V, V82A/T/F/T/L/S/M/C, I84V/A/C, N88D/S/T/G, L90M</p>
<p><b>Đột biến phụ</b></p> <p>L10IVFRY, V11I, L23I, L24IF, L33F/I, E35G, K43T, F53L/Y, Q58E, A71V/T/I, G73C/A/T/S, T74P, N83D, L89V</p>

*(HIV Drug Resistance Database, Sequence Analyses Program, version 4.2.5, 2006-12-04; <http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes/updates.html>)*

**Các thuốc ức chế nhập bào (Entry inhibitors)** khác với NRTI, NNRTI hay PI, chúng ngăn cản sự xâm nhập của HIV vào tế bào đích. Bước đầu tiên của sự xâm nhập là hiện tượng gp120 trên vỏ của virus gắn vào thụ cảm CD4 của tế bào đích, dẫn tới thay đổi cấu hình của gp120, cho phép vòng V3 của gp120 gắn với đồng thụ cảm chemokine (R5 hoặc X4).

Sự tương tác giữa 2 vùng lặp hepta HR1 và HR2 của tiểu đơn vị glycoprotein xuyên màng gp41 dẫn tới thay đổi cấu trúc của gp41, khiến peptide gắn của gp41 chèn được vào màng của tế bào đích, từ đó cho phép virus xâm nhập tế bào.

**CCR5 co-receptor antagonists** hoạt động bằng cách gắn đặc hiệu với phân tử CCR5, khiến chúng không thể gắn với gp120. Do đó, các thay đổi cấu trúc để peptide gắn của gp41 chèn vào màng tế bào bị ngăn lại.

Chất ức chế gắn kết ức chế sự gắn kết giữa virus và màng tế bào. T-20 (enfuvirtide) là một peptide tổng hợp chứa 36 amino acid có cấu trúc giống vùng tận C của HR2 trong gp41 và cạnh tranh gắn với HR1. Do đó tương tác giữa HR1 và HR2 bị ngăn cản và gp41 không thể thay đổi cấu trúc để virus gắn vào tế bào được nữa. Chỉ một sự thay đổi amino acid trong gp41 có thể làm giảm tác dụng của T-20.

### **Sự lây truyền các chủng HIV kháng thuốc**

Tỷ lệ các đột biến xuất hiện ở bệnh nhân chưa điều trị rất khác nhau giữa các vùng địa lý. Tỷ lệ cao tới 20% đã gặp ở các thành phố lớn của Mỹ nơi có nhiều người đồng tính nam và nơi ARV đã được sử dụng trong thời gian dài. Tỷ lệ lây truyền đột biến cao tương tự cũng gặp ở Madrid vào cuối những năm 90 (Grant 2003, Wensing 2003, De Mendoza 2003+2005a, Truong 2006).

Trong một nghiên cứu ở Đức do Viện Robert Koch tiến hành trên những người chuyển đảo huyết thanh HIV, sự lây truyền các virus kháng thuốc (một phần) đã gặp ở 14% bệnh nhân chuyển đảo huyết thanh trong giai đoạn 1996-2005 (Kuecherer 2006). Ở những bệnh nhân nhiễm HIV mạn tính, tỷ lệ kháng thuốc tiên phát là 11% trong giai đoạn 2001-2004 (RESINA study, Oette 2006).

Trong nghiên cứu CATCH ở châu Âu (sau này là nghiên cứu European SPREAD - Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance), tỷ lệ kháng thuốc tiên phát là 10.4% trong số 2.208 bệnh nhân mới được phát hiện nhiễm HIV trong thời gian từ 1996 đến 2002 (Wensing 2005). Trong khi tỷ lệ đột biến NRTI đã giảm theo thời gian thì tỷ lệ đột biến NNRTI lại tăng. Tỷ lệ đột biến PI vẫn duy trì ổn định. Các đột biến được phát hiện chủ yếu ở virus nhóm B (chiếm 70% số ca mới chẩn đoán nhiễm HIV). Tuy nhiên, tỷ lệ mang đột biến ở các virus không B có xu hướng tăng theo thời gian.

Theo dõi tiếp nghiên cứu SPREAD từ 2002 và 2003 cho thấy 9.1% trong số 1.050 bệnh nhân mới được chẩn đoán nhiễm HIV đã mang virus kháng thuốc (Wensing 2006). Dưới 1% bệnh nhân mang virus kháng với 2 nhóm thuốc.

Tỷ lệ lây truyền virus đột biến có lẽ đã bị đánh giá thấp ở các vùng khác nhau. Quần thể virus chiếm dưới 20-30% thường không phát hiện được bằng các kỹ thuật giải mã thông thường. Các chủng virus từ 49 bệnh nhân mới nhiễm (mới chuyển đảo huyết thanh) đã được giải mã bằng PCR định lượng thời gian thực sử dụng các oligonucleotide đặc hiệu để phát hiện các đột biến L90M, K103N và M184V. Trong số 10 bệnh nhân người ta đã phát hiện được các đột biến đó. Năm (5) bệnh nhân trong số này có quần thể virus mang đột biến chỉ là một phần nhỏ của các dòng virus trong cơ thể và kỹ thuật giải mã trực tiếp không phát hiện thấy (Metzner 2005).

Bảng 2. Tỷ lệ mang đột biến trước khi điều trị ARV

Tác giả	Vùng địa lý	Thời kỳ	Quần thể nghiên cứu	N	Kháng thuốc tiên phát
Wensing 2006	Europe (19 countries)	2002-03	Mới chẩn đoán	1050	9,1 %
Cane 2005	Great Britain	1996-2003	Nhiễm mạn tính	2357	14,2 %
Oette 2006	Germany (Nordrhein-Westfalia)	2001-2004	Nhiễm mạn tính	269	11,2 %
Kuecherer 2006	Germany	1996-2005	Chuyển đảo huyết thanh	827	14,1 %
De Mendoza 2005	Spain	1997-2004	Chuyển đảo huyết thanh	198	12,1 %
Little 2002	USA (10 North American cities)	1995-2000	Chuyển đảo huyết thanh	377	22,7 %
Truong 2006	San Francisco	2004	Mới chẩn đoán	129	13,2 %
Jayaraman 2006	Canada	1999-2003	Mới chẩn đoán	768	10,2 %

Đột biến kháng thuốc tiên phát lây truyền có thể tồn tại trong thời gian dài (Pao 2004). Trong một nghiên cứu ở Tây Ban Nha trên những người chuyển đảo huyết thanh, 10 bệnh nhân mang các đột biến tiên phát như T215Y, T215N/S/C, M41L, L74V, I54V, V82S/A, hay L90M được theo dõi trung bình 41 tháng. Chỉ 3 trong số 10 ca có chuyển đổi ngược (một phần) của T215Y: T215Y đảo ngược (T215S) được phát hiện ở 2 bệnh nhân, và virus hoang dại được phát hiện ở 1 bệnh nhân sau 7 năm (De Mendoza 2005b). Khi theo dõi các bệnh nhân của bản thân chúng tôi, các đột biến lây truyền đã tồn tại trên 4 năm (Bảng 3).

Các đột biến tiên phát khiến các lựa chọn điều trị bị hạn chế và giảm tốc độ đáp ứng điều trị (Harzic 2002, Little 2002, Riva 2002, Hanna 2001). Tuy nhiên nếu cân nhắc kỹ các đột biến tiên phát, chúng ta có thể đạt được thành công trong điều trị (Oette 2006).

Đầu năm 2005, một bệnh nhân ở New York đã gây xôn xao dư luận. Anh ta đã nhiễm một loại virus chứa 7 đột biến NRTI, 2 đột biến NNRTI và 12 đột biến PI. Sau 4-20 tháng (không rõ chính xác), CD4 của bệnh nhân đã giảm xuống còn 80 tế bào. Khả năng nhân bản của virus đột biến này tương đương với virus hoang dại. Chỉ còn 2 loại thuốc là T-20 và efavirenz còn tác dụng. Cho dù sự lây lan của virus đa kháng và biểu hiện lâm sàng tiến triển nhanh là

tương đối hiếm, ca bệnh này là một bằng chứng về hậu quả lâm sàng nặng nề của kháng thuốc tiên phát (Markowitz 2005).

Bảng 3. Sự tồn tại của các đột biến kháng thuốc ở một bệnh nhân nhiễm virus đa kháng (lần xét nghiệm âm tính cuối cùng là 1997, mới chẩn đoán nhiễm HIV 6/2000)

	<b>Nguồn lây</b>	<b>Bệnh nhân</b>			
	02/2000	03/2001	01/2002	01/2003	07/2004
<b>NRTI</b>					
M41L	M41L	M41L	M41L	D67N	D67N
D67N	D67N	D67N	D67N		
K70R	K70R				
V75M	V75M	V75M	V75M		
M184V		M184V			
L210W	L210W				
T215F	T215F	T215F			
K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q
<b>NNRTI</b>					
G190A	G190A	G190A	G190A	G190A	G190A
<b>PI</b>					
M46I	M46I	M46I	M46I	M46I	M46I
L63P	L63P				
A71V	A71V	A71V	A71V	A71V	A71V
G73S	G73S				
I84V	I84V	I84V	I84V	I84V	
L90M	L90M	L90M	L90M	L90M	L90M

### Các nghiên cứu lâm sàng

Tầm quan trọng của xét nghiệm kháng thuốc trên lâm sàng trước khi thay đổi phác đồ đã được thể hiện rõ trong một số nghiên cứu tiền có nhóm chứng, ví dụ Viradapt, CPCRA 046 hoặc Havana (Durant 1999, Baxter 1999, Tural 2001). Điều này cũng đúng với xét nghiệm kiểu hình kháng thuốc (VIRA 3001, Cohen 2000). Bệnh nhân có thông tin về đột biến trước thay đổi điều trị thường có đáp ứng virus tốt hơn bệnh nhân được đổi thuốc mà không có kết quả kháng thuốc.

Từ những nghiên cứu đó, các thuốc mới (NRTI, NNRTI và PI) với đặc điểm kháng thuốc khác nhau đã được chế tạo. Các lựa chọn điều trị sau khi thất bại đã được cải thiện và do đó tầm quan trọng của xét nghiệm kháng thuốc đã tăng lên. Tuy nhiên, ứng dụng lâm sàng của xét nghiệm kháng thuốc sau khi các nhóm thuốc mới được cấp phép (như ức chế integrase hay ức chế CCR5) vẫn còn cần được chứng minh..



## ***Phiên giải kết quả gen kháng thuốc***

### **NRTIs**

Đối với một số NRTI và các NNRTI, chỉ cần 1 đột biến là có thể gây kháng thuốc mức độ cao (Havlir 1996, Schuurman 1995). Do đó, các thuốc này chỉ nên dùng trong các phác đồ có hiệu lực cao. Tuy nhiên, đột biến đặc hiệu cho lamivudine (M184V) cũng làm giảm khả năng nhân bản của virus (viral fitness) tới 40-60% (Sharma 1999, Miller 2003). Sau 52 tuần dùng lamivudine đơn trị liệu, tải lượng virus vẫn ở mức 0.5 log dưới mức ban đầu mặc dù M184V xuất hiện từ sớm (Eron 1995). Khi so sánh với các biện pháp ngắt đoạn điều trị (treatment interruption), tiếp tục dùng 3TC đơn trị liệu làm chậm quá trình thất bại về miễn dịch học và virus học (Castagna 2006).

FTC (emtricitabine) có đặc điểm kháng thuốc tương tự 3TC. Thất bại điều trị có liên quan tới đột biến M184V (van der Horst 2003).

Các đột biến của các thuốc dẫn chất thymidine (TAM) bao gồm M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y và K219Q được phát hiện đầu tiên ở bệnh nhân điều trị AZT (Larder 1989). Các đột biến đó cũng được chọn lọc bởi stavudine (Loveday 1999). Từ 3 TAM trở lên sẽ gây giảm độ nhạy với stavudine (Calvez 2002, Lafeuillade 2003). Thuật ngữ “đột biến nucleoside” (NAM) cũng được dùng thay cho TAM do các đột biến đó liên quan tới hiện tượng kháng chéo với tất cả các thuốc dẫn chất nucleoside, ngoại trừ 3TC và FTC.

Các chủng virus kháng thuốc phân lập từ các bệnh nhân thất bại điều trị với AZT, 3TC hoặc ABC thường có kiểu hình kháng thuốc đo được. Khi có 2 TAM, độ nhạy với AZT giảm 5,5 lần, khi có 3 TAM, độ nhạy giảm 29 lần và khi có từ 4 TAM trở lên thì độ nhạy giảm trên 100 lần. Sử dụng abacavir khi độ nhạy đã giảm trên 7 lần thường không đưa lại hiệu quả. Điều này chỉ xảy ra khi có ít nhất 3 TAM kèm theo M184V (Harrigan 2000).

Một cách tính điểm đã được đưa ra từ nghiên cứu ANRS 088 để dự đoán đáp ứng điều trị với abacavir. Đáp ứng virus học sẽ tồi khi có 5 đột biến trong số M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, và T215Y/F (Brun-Vézinet 2003).

Đáp ứng virus với ddI phụ thuộc vào số lượng TAM. Trong nghiên cứu Jaguar, T215Y/F, M41L và L210W – sau đó ở mức thấp hơn là D67N và K219Q đều liên quan tới giảm hiệu quả của ddI (Marcelin 2005). Đáp ứng virus không phụ thuộc vào M184V và K70R.

Các dữ liệu lâm sàng cho thấy tenofovir có hiệu quả khi có các NAM ví dụ D67, K70R, T215Y/F hoặc K219Q/E. Tuy nhiên nếu có từ 3 NAM trở lên trong đó bao gồm M41L hoặc L210W, đáp ứng virus sẽ giảm đi (Antinou 2003).

Đột biến kháng lamivudine M184V cũng như đột biến L74V đối với ddI, và các đột biến NNRTI L100I và Y181C có thể có tác dụng đối kháng với sự xuất hiện kháng thuốc (Vandamme 1999).

M184V gây hiện tượng tái nhạy cảm với AZT dẫn tới giảm  $IC_{50}$  từ 50-60%. Tái nhạy cảm với stavudine dẫn tới giảm  $IC_{50}$  30%. Tuy vậy, hiện tượng tái nhạy cảm chỉ có ý nghĩa về lâm sàng khi không có quá 3 đột biến khác gây kháng AZT hoặc d4T (Shafer 1995, Underwood 2005). Nghiên cứu kiểu hình của 9000 mẫu bệnh phẩm cho thấy sự phối hợp của M41L, L210W và T215Y làm giảm nhạy cảm với AZT trên 10 lần ở 79% số ca. Nếu có thêm M184V, chỉ 52% số ca có độ nhạy AZT giảm trên 10 lần (Larder 1999a). M184V còn làm tăng tính nhạy cảm với tenofovir (Miller 2001, Miller 2004a). Ngược lại, M184V kết hợp với nhiều NAM hoặc đột biến tại các vị trí 65, 74 hoặc 115 làm tăng tính kháng với ddI và abacavir (Harrigan 2000, Shafer 2003).

Hiện tượng đa kháng (MDR) với các thuốc dẫn chất nucleoside – trừ lamivudine – sẽ xuất hiện khi có 1 trong các kiểu phối hợp sau: T69SSX (T69S + chèn 2 amino acid SS, SG hoặc SA giữa vị trí 69 và 70), cộng thêm một đột biến AZT hoặc Q151M, cộng thêm một đột biến đa kháng nữa ví dụ V75I, F77L hoặc F116Y (Masquelier 2001).

Đột biến đa kháng Q151M riêng nó đã gây kháng mức trung bình với AZT, d4T, ddI, và abacavir. Đột biến này ít gặp, tỷ lệ dưới 5%. Ngược lại Q151M không làm giảm hoạt tính của tenofovir. Phối hợp với các đột biến ở vị trí 75, 77 và 116 dẫn tới kháng mức độ cao với AZT, ddI, d4T and abacavir và mức độ trung bình với tenofovir (Shafer 2003).

Tuy vậy, đột biến chèn ở T69S làm tăng tính kháng thuốc với tenofovir khoảng 20 lần (Miller 2001, Miller 2004a).

Sự phối hợp giữa đột biến chèn T69S và M184V, cũng như giữa Q151M và M184V làm giảm 70% khả năng nhân bản của virus (Miller 2003).

Đột biến L74V xảy ra khi điều trị ddI hoặc abacavir và làm tăng kháng ddI lên 2-5 lần (Winters 1997). Hiện tượng giảm nhạy cảm 2-3 lần đối với abacavir được coi là không có ý nghĩa lâm sàng và cần thêm các đột biến khác (Tisdale 1997, Brun-Vézinet 2003).

L74V có hoặc không kèm theo M184V dẫn tới giảm 70% IC<sub>50</sub>; độ nhạy kiểu hình tăng gấp 3 (Underwood 2005).

K65R xuất hiện khi điều trị tenofovir, abacavir hoặc ddI và dẫn tới kháng trung gian với TDF, ABC, ddI, 3TC, FTC và có lẽ cả d4T (Shafer 2003, Garcia-Lerma 2003). Không có kháng chéo với AZT (Miller 2004b). Trong các phác đồ có AZT, tỷ lệ xuất hiện K65R thấp hơn. K65R rất hiếm khi xuất hiện cùng với các TAM khác trên cùng một bộ gen. K65R và TAM đại diện cho 2 con đường kháng thuốc đối lập nhau. Các bộ gen chứa cả K65R và L74V cũng rất ít (Wirden 2005). Do abacavir chủ yếu được dùng phối hợp cùng AZT+3TC hoặc khi có nhiều TAM, K65R rất hiếm xảy ra trước khi dùng tenofovir. Tương tự như trong các thử nghiệm lâm sàng lớn sử dụng TDF trong phác đồ điều trị, tỷ lệ xuất hiện K65R ổn định ở mức  $\leq 5\%$ . Tuy nhiên, các thất bại điều trị với phác đồ 3 NRTI như TDF+3TC+ABC hoặc TDF+3TC+ddI thường kèm theo K65R (Farthing 2003, Gallant 2003, Landman 2003, Jemsek 2004). Nguyên nhân chính của tỷ lệ thất bại cao như vậy có lẽ là hàng rào di truyền kháng thuốc thấp của các phác đồ đó: sự xuất hiện K65R làm giảm nhạy cảm của cả 3 loại thuốc.

K65R tăng độ nhạy với AZT và gây ra hiện tượng tái nhạy cảm với AZT khi có một số TAM. Riêng K65R tăng độ nhạy của AZT gấp 2 lần, khi thêm M184V thì tăng gấp 2,5 lần (White 2005, Underwood 2005).

Ngược lại, các TAM làm giảm đề kháng gây ra bởi K65R đối với TDF, abacavir và ddI (Parikh 2004).

Tương tự như M184V, K65R làm giảm khả năng nhân bản của virus. Điều này không xảy ra đối với TAM hoặc L74V/I. Khả năng nhân bản trung bình của virus chứa M184V là 68% (n=792), chứa K65R là 72% (n=72), chứa L74V/I là 88% (n=15). Ngoài M184V, các NAM không làm thay đổi khả năng nhân bản của virus chứa K65R hoặc L74V/I (McColl 2005). Nếu có cả K65R và M184V, khả năng nhân bản chỉ còn 29% (Miller 2003).

Đột biến V75T gây tăng kháng thuốc gấp 5 lần với d4T, ddI và ddC, nhưng đột biến này rất hiếm gặp (Lacey 1994).

Trong các nhóm thuần tập lớn, việc đo độ nhạy của virus đã cho thấy tới 29% số bệnh nhân có tiền sử dùng NRTI có hiện tượng tăng nhạy cảm với NNRTI (nghĩa là giảm nồng độ ức chế tối thiểu với hệ số 0.3-0.6). Giảm độ nhạy với AZT hoặc 3TC tương quan với tăng độ nhạy với NNRTI. Shulman và cộng sự đã phân tích kiểu gen và kiểu hình của 444 chủng virus phân lập từ các bệnh nhân dùng NRTI. Các đột biến T215Y, H208Y và V118I có giá trị

dự báo hiện tượng tăng nhạy cảm với efavirenz. Phân tích các cặp kiểu gen-kiểu hình cho thấy hiện tượng tăng nhạy NNRTI xảy ra với các TAM và các NAM không do dẫn xuất thymidine. Tăng nhạy cảm với efavirenz đã thấy khi có 1-2 TAM, nhiều TAM + M184V và các NAM không do thymidine như K65R, T69X, M184V và đặc biệt là K65R+M184V (Whitcomb 2000, Shulman 2004, Coakley 2005a). Tuy vậy, các kết quả này cũng chưa tác động nhiều đến các chiến lược điều trị.

### **NNRTIs**

Đối với NNRTI có 2 con đường kháng thuốc đã được mô tả: K103N, V106M, và Y188L cũng như L100I, V106A, Y181C/I, G190S/A và M230L.

Chỉ cần 1 đột biến đơn lẻ có thể gây kháng thuốc mức độ cao với một hoặc nhiều NNRTI. Khi đã có K103N hoặc Y188L thì việc dùng các NNRTI thế hệ 1 là không còn được khuyến cáo nữa (Antinori 2002).

Đột biến K103N, một đột biến tương đối phổ biến, làm tăng 20-30 lần mức độ kháng thuốc với tất cả các NNRTI (Petropolis 2000). Khi đã có đột biến này thì các NNRTI thế hệ 1 không còn được khuyến cáo sử dụng.

V106A làm tăng kháng nevirapine thêm 30 lần và gây kháng efavirenz mức độ vừa. Ngược lại với các virus nhóm B, V106M hay gặp ở virus nhóm C. V106M gây kháng mức độ cao với cả nevirapine và efavirenz (Grossman 2004).

A98G (hay gặp hơn ở virus nhóm C), K101E và V108 gây kháng thuốc mức độ thấp với tất cả các NNRTI. Kháng mức độ vừa với efavirenz và delavirdine và kháng mức thấp với nevirapine xảy ra khi có L101I. Y181C/I làm tăng kháng nevirapine thêm 30 lần và đáp ứng với efavirenz chỉ tạm thời. G109A gây kháng mức cao với nevirapine và mức vừa với efavirenz và delavirdine. G190S và Y188C/L/H là các đột biến gây kháng mức độ cao với cả nevirapine và efavirenz (Shafer 2002b, De Mendoza 2002).

### **PIs**

Phổ các đột biến PI rất rộng. Mặc dù có sự kháng chéo từ mức độ vừa đến mức độ cao giữa các PI, các đột biến chính tương đối là đặc hiệu cho từng thuốc riêng biệt. Nếu thay đổi phác đồ sớm sang một PI khác, tức là thay đổi trước khi có sự tích lũy nhiều đột biến, thì các phác đồ sau cũng sẽ vẫn thành công.

### *Các PI thế hệ 1*

Phần lớn dữ liệu về các đột biến chính phát sinh khi điều trị PI được rút ra từ các nghiên cứu sử dụng PI không tăng cường (unboosted). Trong các nghiên cứu đánh giá phác đồ bậc 1 chứa LPV/r, FPV/r hoặc SQV/r, không có các đột biến PI chính xuất hiện ở các bệnh nhân thất bại điều trị và tỷ lệ xuất hiện các đột biến phụ là thấp (Gulick 2004, DeJesus 2004, Anaworanich 2005). Sự xuất hiện đột biến chính kháng PI ở bệnh nhân thất bại với phác đồ có boosted PI – kể cả PI đơn trị - là hiếm (Conradie 2004, Friend 2004, Lanier 2003, Coakley 2005b).

**Saquinavir:** G48V chủ yếu xảy ra khi điều trị saquinavir không tăng cường và gây giảm độ nhạy với saquinavir 10 lần - khi kèm thêm L90M, mức độ nhạy cảm với saquinavir giảm rõ (trên 100 lần) (Jakobson 1995). Phải cần ít nhất 4 trong số các đột biến L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V và L90M mới có thể làm giảm hiệu lực của SQV/r (Valer 2002). Marcelin et al. (2005) đánh giá lại kiểu gen kháng SQV trong một phân tích hồi cứu 138 bệnh nhân dùng PI. Trong nghiên cứu này, các đột biến 10F/I/M/R/V, 15A/V, 20I/M/R/T, 24I, 62V, 73ST, 82A/F/S/T, 84V, và 90M được xác định là có mối tương quan mạnh nhất tới đáp ứng virus. Sự xuất hiện của 3-4 đột biến có thể gây giảm đáp ứng với SQV/r trong số 138 bệnh nhân đó.

**Nelfinavir (không còn được dùng ở một số nước):** đột biến điển hình đặc trưng của nelfinavir, chủ yếu là D30N và các đột biến phụ khác, chỉ gây kháng chéo ở mức độ thấp với các PI khác (Larder 1999a). Thất bại về virus học với nelfinavir cũng có thể xảy ra khi có L90M (Craig 1999). Đối với các virus nhóm B, điều trị bằng nelfinavir thường dẫn đến sự xuất hiện của D30N hoặc M46I kết hợp với N88S. Đối với virus nhóm C, G và AE, L90M và I84V thường gặp hơn. Lý do của sự khác biệt đó là tỷ lệ các đa hình tự nhiên: đa hình M36I chỉ gặp ở 30% virus nhóm B, nhưng gặp ở 70-100% các virus không B. Đối với virus subtype C hoặc G, các con đường kháng thuốc chủ yếu là 82I/V + 63P + 36I/V hoặc 82I + 63P + 36I + 20I, đối với subtype F các con đường kháng thuốc là 88S hoặc 82A + 54V (Gonzales 2004, Grossman 2004b, Sugiura 2002, Snoeck 2006).

Khi so sánh khả năng nhân bản của virus chứa một đột biến protease duy nhất (D30N hoặc L90M) với virus hoang dại, người ta thấy khả năng nhân bản của virus chứa D30N giảm hẳn. Ngược lại, L90M chỉ gây giảm khả năng nhân bản ở mức độ vừa phải và có thể bù lại bằng sự xuất hiện của L63P, một đa hình hay xảy ra. Tuy vậy, L63P không ảnh hưởng tới khả năng nhân bản của virus chứa D30N (Martines 1999).

Unboosted **indinavir** và/hoặc ritonavir chủ yếu chọn lọc đột biến chính V82A(T/F/S), đột biến này khi kết hợp với các đột biến khác sẽ dẫn tới kháng chéo với các PI khác (Shafer 2002c). Các chủng đột biến xuất hiện khi điều trị indinavir thường chứa M46I, L63P, V82T, I84V or L10R, M46I, L63P, V82T, I84V và có khả năng nhân bản tương đương virus hoang dại.

**Fos-/Amprenavir:** khi thất bại điều trị với unboosted amprenavir hoặc fosamprenavir, các đột biến sau thường xuất hiện: I54L/M, I50V hoặc V32I cộng với I47V – thường kèm theo M46I. Trong một nghiên cứu nhỏ, các chủng virus này vẫn hoàn toàn nhạy cảm với SQV và LPV (Chapman 2004, Ross 2003).

Các nhà nghiên cứu trong một nghiên cứu nhỏ khác với 49 bệnh nhân có tiền sử dùng nhiều PI được chuyển sang amprenavir tăng cường (boosted) đã đưa ra một quy trình bao gồm các đột biến ở các vị trí 35, 41, 63 và 82 (Marcelin 2003, Bảng 4).

Nghiên cứu Zephir đánh giá đáp ứng virus với fosamprenavir tăng cường ở 121 bệnh nhân: khi có dưới 3 đột biến trong số L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V và L90M thì sau 12 tuần VL giảm 2.4 log, trong khi nếu có từ 4 đột biến trở lên, VL chỉ giảm 0.09 log. VL đạt < 400 bản sao/ml ở ≥ 80 % bệnh nhân có ≤ 3 đột biến, 35-45% bệnh nhân có 4-7 đột biến và 10% bệnh nhân có ≥ 8 đột biến (Pellegrin 2005).

Trong một nhóm thuần tập nhỏ gồm 63 bệnh nhân, các đột biến L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G, và L90M làm giảm đáp ứng virus với boosted fosamprenavir. Các đột biến có liên quan nhất là I54L/M/V/A/T/S, V82A/F/C/G, và L90M: khi có 2 đột biến thì giảm đáp ứng là rất có khả năng, khi có 3 đột biến thì kháng thuốc được khẳng định (Masquelier 2006).

Đáp ứng với **lopinavir** ở các bệnh nhân đã dùng PI có mối tương quan với số lượng các đột biến trong số L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, và L90M. Từ 5 đột biến trở xuống gây tăng IC<sub>50</sub> trung bình 2.7 lần, với 6-7 đột biến hệ số là 13.5, và với từ 8 đột biến trở lên, hệ số là 44 (Kempf 2000, Kempf 2001).

Trong các nghiên cứu có sử dụng LPV/r trong phác đồ bậc 1, chưa thấy có bất cứ đột biến chính nào xuất hiện cho tới nay. Chỉ có một vài ca kháng LPV được thông báo. Ở một bệnh nhân, thất bại virus học liên quan tới sự xuất hiện của V82A, theo sau là V32I, M46M/I và I47A. Kiểu hình của virus này kháng mức độ cao với LPV. Độ nhạy với các PI khác, đặc biệt là SQV, không bị ảnh hưởng (Friend 2004, Parkin 2004). Trong ca thứ hai, cùng với một số

đa hình có sẵn (M36I, L63P và I93L), các đột biến 54V, V82A và sau đó là L33F đã được chọn lọc (Conradie 2004).

Một thuật giải khác để dự đoán kháng LPV bao gồm các đột biến ở những vị trí amino acid mới. Các virus chứa 7 đột biến trong số L10F/I, K20I/M, M46I/L, G48V, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S, G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S, và L89I/M có IC<sub>50</sub> tăng khoảng 10 lần. Đột biến tạo các vị trí 50, 54 và 82 đặc biệt ảnh hưởng tới kiểu hình kháng thuốc (Parkin 2003, Jimenez 2005).

Hiện tượng chọn lọc kháng LPV *in vivo* đã được mô tả ở 54 bệnh nhân thất bại điều trị với LPV/r. Đột biến tại các vị trí 82, 54 và 46 là các đột biến hay gặp. Các đột biến khác như L33F, I50V hoặc V32I cùng với I47V/I ít gặp hơn. Các đột biến mới tại vị trí 84, 90 và 71 đều không thấy (Mo 2005).

Đột biến I47A, vốn rất hiếm gặp từ khi LPV được đưa ra sử dụng, làm giảm ái tính gắn với LPV và gây giảm độ nhạy từ 86 đến >110 lần. Ngược lại, I47A lại gây tăng nhạy cảm với SQV do tăng ái tính gắn với SQV (Kagan 2005).

Một nhóm nghiên cứu viên người Đức đã thông báo rằng thậm chí khi có 5-10 đột biến PI, thường gây kháng chéo nhiều PI, hiện tượng tái nhạy cảm vẫn có thể xảy ra. Đột biến L76V, thường xảy ra với LPV và rất hiếm với APV, gây kháng mức độ cao với LPV, fos-APV và darunavir, nhưng lại gây tái nhạy cảm với ATV, SQV và tipranavir (Müller 2004, DeMeyer 2006b).

Đặc điểm kháng thuốc của atazanavir cũng khác với các PI khác. Ở bệnh nhân thất bại điều trị với phác đồ bậc 1 chứa ATV, đột biến I50L thường xuất hiện kèm với A71V, K45R, và/hoặc G73S. Tuy vậy, I50L lại làm tăng nhạy cảm với các PI khác. Các chủng chứa I50L+A71V có ái tính gắn với HIV protease tăng 2-9 lần. Thậm chí khi có các đột biến chính và phụ khác, I50L vẫn có thể làm tăng nhạy cảm với các PI khác (Colonno 2002, Colonno 2004a, Weinheimer 2005, Yanchunas 2005). Ở các bệnh nhân dùng nhiều PI, đột biến I50L chỉ xuất hiện ở 1/3 số bệnh nhân thất bại điều trị ATV (Colonno 2004b).

Ở các bệnh nhân đã dùng PI, kháng chéo một phần với ATV có thể xảy ra (Snell 2003). Sự tích lũy các đột biến như L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M và đặc biệt là I84V dẫn tới giảm nhạy cảm với ATV. Trong chương trình mở rộng sử dụng atazanavir không tăng cường, số lượng các đột biến PI tương quan với thay đổi tải lượng virus. Đối với atazanavir không tăng

cường, ngưỡng kháng thuốc sẽ được đáp ứng khi có 3 hoặc 4 đột biến PI; với atazanavir tăng cường, kháng thuốc xảy ra khi có từ 6 đột biến trở lên (Colunno 2004b, Gianotti 2005).

Điểm kháng thuốc Reyaphar đã được một nhóm nghiên cứu người Pháp phát triển và bao gồm các đột biến sau L10I/F/R/V, K20I/M/R, L241, M461/L, 154L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, 184V và L90M. Khi có < 5 đột biến Reyaphar, VL giảm 1.4 log sau 12 tuần, khi có  $\geq 5$  đột biến, VL chỉ giảm 0.5 log (Pellegrin 2006).

Một cách tính điểm kháng thuốc với atazanavir khác bao gồm các đột biến 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85V và 90M. Trong một nghiên cứu 63 bệnh nhân, hiệu quả của atazanavir tăng cường đã bị giảm rõ khi có từ 3 đột biến trở lên (Vora 2006).

### *Các PI thế hệ 2*

**Tipranavir** là PI không peptid đầu tiên và có tác dụng tốt với các virus mang nhiều đột biến PI. Kể cả khi giảm nhạy cảm với darunavir, vẫn có khoảng một nửa trong số 586 mẫu bệnh phẩm vẫn còn nhạy với tipranavir (De Meyer 2006a).

Giảm độ nhạy được dự báo là sẽ xảy ra khi có ít nhất 3 PRAMs (protease inhibitor-resistance associated mutations) – còn gọi là UPAMs (universal PI-associated mutations). PRAMs bao gồm: L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V và L90M. Tuy vậy, giảm VL 1.2 log trong thời gian ngắn đã đạt được sau 2 tuần điều trị boosted tipranavir kết hợp với phác đồ nền (NRTI) tối ưu, trong khi nếu dùng boosted amprenavir, saquinavir hoặc lopinavir, mức giảm VL chỉ là 0.2-0.4 log (Cooper 2003, Johnson 2006, Mayers 2004).

Khi phân tích 291 bệnh nhân từ 3 thử nghiệm lâm sàng ở pha II, các đột biến V82T, V82F và V82L chứ không phải L90M và V82A mới liên quan tới kháng TPV. Các đột biến D30N, I50V và N88D làm tăng nhạy cảm với TPV (Kohlbrenner 2004).

Khi kết hợp phân tích các nghiên cứu pha II và pha III, một bảng điểm đột biến tipranavir đã được thiết lập với 21 đột biến tại 16 vị trí (I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D và I84V). Phân tích hồi quy cho thấy cứ mỗi điểm tăng lên làm đáp ứng virus giảm 0.16 log. Khi có từ 4-7 đột biến sẽ dẫn tới giảm đáp ứng với tipranavir ở mức vừa phải. Điều trị tipranavir có thể thất bại nếu có từ 8 đột biến trở lên (Baxter 2006).

Trong các thí nghiệm in vitro, L33F và I84V là các đột biến đầu tiên được chọn lọc bởi TPV, nhưng độ nhạy chỉ giảm 2 lần. Đến cuối giai đoạn thực nghiệm, các virus chứa 10 đột biến



(L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V, A71V, V82L, I84V) và độ nhạy giảm 87 lần (Doyon 2005). Các đột biến kháng thuốc tự cũng được phát hiện ở các chủng virus phân lập trên lâm sàng từ các bệnh nhân điều trị TPV (L10F, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, I84V) (Croom 2005).

**Darunavir**, là một PI không peptide, có tác dụng rất tốt *in vitro* và *in vivo* với nhiều loại virus kháng PI. Kháng thuốc xuất hiện *in vitro* chậm hơn so với nelfinavir, amprenavir hay lopinavir. Kháng TMC 114 xảy ra với đột biến R41T và K70E, và 2 đột biến này cũng làm giảm khả năng nhân bản. Một virus với độ nhạy TMC 114 giảm 10 lần vẫn có độ nhạy giảm < 10 lần với các PI hiện hành khác (không tính tới atazanavir), ngoại trừ saquinavir (De Meyer 2002, De Meyer 2003, De Meyer 2005).

Phân tích phối hợp các nghiên cứu lâm sàng POWER 1, 2 và 3 cho thấy sự hiện diện của một số đột biến đặc hiệu ban đầu trước điều trị đã làm giảm đáp ứng virus (tức là V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, và L89V). Các đột biến V32I, L33F, I47V, I54L hay L89V xuất hiện ở  $\geq 10\%$  số đối tượng thất bại điều trị (De Béthune 2006). Thất bại từ trước với lopinavir không dự báo đáp ứng virus với TMC 114 (Koh 2003, Peters 2004). Trong số 447 bệnh nhân đã từng điều trị PI và có trung bình 8 đột biến PI và 3 đột biến chính PI, 30-47% trong các nhánh điều trị TMC 114 đã đạt VL < 50 bản sao/ml trong khi nhóm chứng chỉ đạt 10% (Katlama 2005).

Mười một (11) đột biến ban đầu ở 10 vị trí có liên quan tới giảm đáp ứng với darunavir ở bệnh nhân đã từng điều trị PI: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V/L, I54L/M, G73S, L76V, I84V và L89V. Khi có ít nhất 3 hoặc 4 đột biến thì đáp ứng với darunavir là tồi. Tuy nhiên, các đột biến đơn lẻ của bảng đột biến darunavir này có lẽ có tác động khác nhau lên độ nhạy của darunavir theo thứ tự I50V, sau đó là I54M, L76V và I84V, rồi đến V32I, L33F và I47V. V11I, I54L, G73S và L89V có tác động ít nhất. Cách phân hạng đột biến này vẫn cần được chứng thực.

Các đột biến mới xuất hiện khi điều trị darunavir thất bại là V32I, L33F, I47V, I54L và L89V. Số lần thay đổi của IC<sub>50</sub> darunavir là 8.14. Tipranavir không có hiện tượng tăng IC<sub>50</sub>, số lần thay đổi tương ứng là 0.82. Khoảng 50% số virus vẫn còn nhạy với tipranavir. Ngược lại, trên 50% số chủng giảm nhạy cảm với tipranavir vẫn còn nhạy với darunavir (De Meyer 2006a, De Meyer 2006b, Johnson 2006, Prezista US Product Information 2006).

### Các thuốc ức chế gắn kết

Phần này chỉ tập trung vào các đột biến kháng T-20. Vùng gen gp41 có các vị trí có độ biến thiên cao và các vùng bảo tồn. Có lẽ không có sự khác biệt giữa virus nhóm B và không B. Các vị trí đa hình đều có ở tất cả các vùng của gp41. Vùng lặp hepta 2 (HR2) có độ biến thiên cao nhất. Kháng T-20 tiên phát là một hiện tượng hiếm (Wiese 2005).

Giảm hiệu lực của thuốc thường xuất hiện khi có các đột biến ở vị trí gắn T-20, tức là vùng lặp hepta 1 (HR1) của gp41. Đặc biệt các đột biến ở vị trí 36 và 45 xuất hiện, thường là các đột biến thay thế ở các vị trí 36, 38, 40, 42, 43 và 45 (ví dụ G36D/E/S, 38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K, hoặc L45M/L).

Sự thay đổi IC<sub>50</sub>, có thể từ  $\leq 10$  lần tới vài trăm lần, phụ thuộc vào vị trí đột biến và sự thay thế các amino acid. Sự suy giảm độ nhạy sẽ cao hơn khi có đột biến kép. Với các đột biến kép như G36S+L44M, N42T+N43K, N42T+N43S hoặc Q40H+L45M, người ta đã thấy có hiện tượng giảm độ nhạy  $> 250$  lần. Các đột biến khác kèm theo ở HR2 và vùng vỏ cũng gây kháng T-20 (Sista 2004, Mink 2005). Ở các chủng chứa duy nhất đột biến G36D, giảm độ nhạy có thể từ 4 đến 450 lần. Ở chủng có độ nhạy giảm 450 lần, người ta thấy có sự thay đổi dị hợp tử ở vị trí 126 của HR2 (N/K).

Trong một nghiên cứu nhỏ, 6/17 bệnh nhân thất bại điều trị có đột biến S138A ở vùng HR2 của gp41 – thường kèm theo đột biến ở vị trí 43 ở vùng HR1 và các thay đổi của HR2 ở các vị trí đa hình (Xu 2004).

Khả năng nhân bản (RC) của virus khi có các đột biến HR1 giảm đi rõ rệt khi so sánh với virus hoang dại với thứ tự virus hoang dại  $> N42T > V38A > N42T, N43K \approx N42T, N43S > V38A, N42D \approx V38A, N42T$  (Lu 2004). Khả năng nhân bản và độ nhạy với T-20 luôn ngược nhau ( $r=0.99, p < 0.001$ ) (Lu 2004).

### Các thuốc mới

Dưới đây là đặc điểm kháng thuốc của một số ARV mới được sản xuất.

- **TMC 125 (Etravirine)** là một NNRTI thế hệ 2, có tác dụng với các virus mang đột biến kháng NNRTI như L100I, K103N, Y188L và/hoặc G190A/S.

Trong một nghiên cứu 25 chủng virus chứa một hoặc hai đột biến NNRTI, etravirine vẫn còn tác dụng đối với 18 chủng với thay đổi IC<sub>50</sub> nhỏ (dưới 4 lần). Tăng IC<sub>50</sub> trên 10 lần chỉ gặp ở 3 chủng. Kiểu gen kháng thuốc ở một ca là tổ hợp L100I+K103N, và ở 2 ca khác là đột biến đơn Y181I và F227C. Tuy vậy, tỷ lệ gặp các đột biến đó khá nhỏ: 3 %

đối với L100I+K103N và  $\leq 0.5$  % đối với Y181I và F227C (Andries 2004). Etravirine có hàng rào di truyền cao hơn các NNRTI khác do khả năng gắn với men sao chép ngược rất uyển chuyển của nó. Kháng mức độ cao chỉ gặp khi có nhiều đột biến. Sau vài lần cấy truyền *in vitro*, quần thể virus chứa đột biến V179F và Y181C. Các đột biến khác được chọn lọc *in vitro* là L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L, M230L và V179I (Brillant 2004, Vingerhoets 2005).

Trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược với etravirine, sau khi hiệu chỉnh với các đột biến NNRTI khác và với việc sử dụng T-20, đáp ứng virus là tương đương cho dù có hay không có K103N. Đột biến Y181C gây giảm đáp ứng virus (Vingerhoets 2006).

Ở bệnh nhân có kháng NNRTI và ít nhất 3 đột biến chính PI, đáp ứng virus khi dùng etravirine+xương sống tối ưu đã giảm đi cùng với số lượng đột biến NNRTI. Ở bệnh nhân không có đột biến NNRTI lúc ban đầu, lượng VL giảm trung bình sau 48 tuần là 1.67 log ở nhóm dùng 800 mg. Khi có 1, 2 hoặc 3 đột biến, VL giảm tương ứng 1.38, 0.9 và 0.54 log (Cohen 2006).

Trong nghiên cứu Duet, 13 đột biến kháng TMC 125 đã được xác định : V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S. Khi có từ 0-2 đột biến TMC 125, đáp ứng virus không bị ảnh hưởng, nhưng khi có từ 3 đột biến trở lên, đáp ứng virus giảm rõ (Mills 2007, Katlama 2007)

- **TMC 278 (Rilpivirin)** là một NNRTI thế hệ 2 khác, có tác dụng với các virus kháng NNRTI và có hàng rào di truyền tương đương với TMC 125 (Goebel 2005, De Béthune 2005).
- **Thuốc đối kháng CCR5:** khi thất bại điều trị **maraviroc** hoặc **vicriviroc**, người ta thấy có những thay đổi amino acid ở vòng V3 của glycoprotein vỏ HIV-1, nhưng hình thái thay đổi thì khác nhau giữa các bệnh nhân. Mức bình nguyên của % ức chế tối đa đã được xác định là chỉ điểm của kháng maraviroc. Ngược lại, những thay đổi IC50 không được xác định là chỉ điểm kháng maraviroc. Những phát hiện này thống nhất với việc các chủng kháng maraviroc sử dụng cả phân tử CCR5 tự do và lẫn các phân tử đã bị maraviroc chiếm. Trong một số ca, người ta đã thấy sự chuyển đổi virus từ R5 sang X4. Tuy nhiên, ngay cả trong nhóm chứng cũng có hiện tượng chuyển đổi đồng thụ thể. Đánh giá thất bại về kiểu gen và kiểu hình với maraviroc vẫn cần nghiên cứu thêm (Landovitz 2006, Greaves 2006, Mori 2007).

- **Thuốc ức chế integrase:** phân tích kiểu gen của các bệnh nhân thất bại phác đồ bậc 1 gồm **raltegravir**, tenofovir và lamivudine đã phát hiện 2 ca mang đột biến đặc hiệu N155H, trong 1 ca còn có thêm các đột biến kháng integrase khác. Một số bệnh nhân thất bại điều trị chỉ mang một đột biến 3TC (Markowitz 2007). Trong các bệnh nhân đã từng điều trị, thất bại raltegravir liên quan tới 1 trong 2 con đường: N155H hoặc Q148K/R/H. Các đột biến thứ phát thường gặp cùng N155H là V151I, T97A, G163R, L74M và E92Q. Các virus kháng thuốc xuất hiện theo con đường Q148H/R/K thường chọn lọc các đột biến E138K và G140S/A. Một con đường khác gây kháng raltegravir là Y143R/C cùng với L74A/I, E92Q, T97A, I203M, và S230R (Cooper 2007, Steigbigel 2007, Hazuda 2007).

Các đột biến xuất hiện theo sau N155H hay Q148K/R/H làm tăng kháng thuốc. Cả 2 con đường đều dẫn tới kháng elvitegravir. Những đột biến hay gặp với **elvitegravir** là E92Q, E138K, Q148R/H/K, và N155H. Có kháng chéo mức độ cao giữa raltegravir và elvitegravir khi có Q148H/R+G140S (Mc Coll 2007, DeJesus 2007)

## **Tổng kết**

Ở những quốc gia tiếp cận được với ARV, kháng thuốc tiên phát đã gặp ở  $\geq 10\%$  bệnh nhân chưa từng điều trị. Với sự trợ giúp của các xét nghiệm kháng thuốc trước khi điều trị ARV, đáp ứng virus đã được cải thiện. Virus bùng phát chủ yếu xảy ra do sự xuất hiện các chủng HIV kháng thuốc. Khi thất bại điều trị về virus, các quyết định phác đồ tiếp theo phải dựa trên xét nghiệm kháng thuốc.

Các nghiên cứu dược kinh tế học đã cho thấy các xét nghiệm đó cũng có hiệu quả kinh tế đối với cả bệnh nhân chưa bao giờ điều trị cũng như bệnh nhân đã điều trị nhiều thuốc (Sax 2005, Corzillius 2004, Weinstein 2001). Trong vài năm gần đây, các hướng dẫn điều trị của một số quốc gia và quốc tế đã khuyến cáo xét nghiệm kháng thuốc. Các xét nghiệm kháng thuốc (trước điều trị và khi thất bại) hiện đã được bảo hiểm y tế ở một vài nước chi trả.

Hiện cả xét nghiệm kiểu gen và kiểu hình đều có độ tin cậy giữa các xét nghiệm và trong một xét nghiệm khá tốt. Tuy nhiên việc phiên giải kết quả xét nghiệm kiểu gen thường phức tạp và cần cập nhật liên tục các hướng dẫn. Các thuốc mới như thuốc kháng CCR5 và kháng integrase cũng phải được đánh giá. Việc quyết định ngưỡng gây kháng thuốc có ý nghĩa lâm sàng là rất quan trọng để sử dụng xét nghiệm kiểu hình.

Thậm chí khi thất bại điều trị cần tính đến nhiều yếu tố khác như tuân thủ, sự chuyển hóa thuốc và nồng độ thuốc, xét nghiệm kháng thuốc vẫn đóng vai trò vô cùng quan trọng để tối ưu hóa điều trị ARV.

Cuối cùng, cần nhấn mạnh rằng kể cả khi có các xét nghiệm được phiên giải tốt, chỉ các bác sĩ chuyên khoa HIV mới có thể bắt đầu, dừng hoặc thay đổi phác đồ tùy theo từng tình huống lâm sàng và đặc điểm tâm lý của từng bệnh nhân.

## Bảng các đột biến kháng thuốc

<b>Bảng 1: Các đột biến của gen sao chép ngược dẫn đến kháng thuốc NRTI (theo các quy luật của Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2006) và ANRS – AC 11 Groupe Resistance (2006), và các y văn có liên quan)</b>	
<b>Thuốc</b>	<b>Đột biến kháng</b>
Zidovudine	T215 Y/F (đặc biệt với các TAMs khác) ≥ 3 đột biến trong số: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (đặc biệt với A62V/F77L/F116Y) T69SSX (chèn)*
Stavudine	V75M/S/A/T T215Y/F (thường kèm theo các TAM khác) ≥ 3 TAMs* Q151M (đặc biệt với A62V/F77L/F116Y) T69SSX (chèn)*
Abacavir	≥ (4-) 5 đột biến trong số M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F K65R+L74V+115F+ M184V Q151M (đặc biệt với A62V/F77L/F116Y) T69SSX (chèn)* K65R (có thể kháng)
Lamivudine	M184V/I T69SSX (chèn)* K65R
Emtricitabine	M184V/I T69SSX (chèn)* K65R (có thể kháng)
Didanosine	L74V, đặc biệt với T69D/N hoặc TAMs Q151M (đặc biệt với A62V/F77L/F116Y) T69SSX (chèn)* K65R (kháng 1 phần, đặc biệt với T69D/N) T215Y/F và ≥ 2 trong số các đột biến: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
Tenofovir DF	T69SSX (chèn)* ≥ 3 TAMs cùng với M41L hoặc L210W (trong một số trường hợp chỉ kháng 1 phần) (≥ 3 -) 6 đột biến trong số: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F K65R (kháng 1 phần)

TAMs = thymidine analog mutations

\* T69SSX cùng với T215Y/F và các TAM khác dẫn tới kháng mức độ cao với tất cả các NRTI và TDF

**Bảng 2: Các đột biến của gen sao chép ngược dẫn đến kháng thuốc NNRTI (theo các quy luật của Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2006) và ANRS – AC 11 Groupe Resistance (2006), và các y văn có liên quan). Các đột biến với mức kháng thuốc cao được viết chữ đậm**

NNRTIs	Các đột biến kháng
Efavirenz	L100I <b>K101E</b> <b>K103N(H/S/T)</b> <b>V106M</b> V108I (cùng với các đột biến NNRTI khác) Y181C(I) <b>Y188L(C)</b> <b>G190S/A (C/E/Q/T/V)</b> P225H (cùng với các đột biến NNRTI khác) <b>M230L</b>
Nevirapine	A98G L100I K101E <b>K103N (H/S/T)</b> <b>V106A/M</b> V108I <b>Y181C/I</b> <b>Y188C/L/H</b> <b>G190A/S (C/E/Q/T/V)</b> <b>M230L</b>
Delavirdine	A98G <b>L100I</b> K101E <b>K103N/T</b> <b>V106A/M</b> <b>Y181C</b> <b>Y188C/L</b> M230L <b>P236L</b>
TMC125 (Etravirine)	≥3 trong số các đột biến: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S, L100I+K103N, F227C

**Bảng 3: Các đột biến của gen protease dẫn đến kháng thuốc PI (theo các quy luật của Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2006) và ANRS – AC 11 Groupe Resistance (2006), và các y văn có liên quan)**

PIs	Các đột biến gây kháng và kiểu kháng	Các đột biến kèm theo gây kháng
Indinavir	M46I/L V82A/F/S/T I84A/V khi có RTV, cần một vài đột biến để gây giảm độ nhạy	L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I và L90M ≥ 2 PRAMs*
Saquinavir/ Ritonavir (1000/100 mg BID)	≥ 4 đột biến trong số: L10I/ R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A, I84V and L90M Hoặc ≥ 3-4 đột biến trong số: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, 82A/F/S/T, I84V, và L90M	≥ 2 PRAMs*
Nelfinavir	D30N I84A/V N88S/D L90M	V82A/F/S/T và ít nhất 2 trong số: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I ≥ 2 PRAMs*

Fosamprenavir	I50V (đặc biệt cùng với M46I/L) V32I + I47V I54L/M I84V	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg BID) hoặc Amprenavir/Ritonavir (600/100 mg BID)	≥ 6 đột biến trong số: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V V32I + I47V Hoặc ≥ 3 trong số: L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V và L90M	G73S
Lopinavir/r	≥ 8 đột biến trong số: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M L76V cùng với 1 đột biến PI nữa (I47V)	5-7 đột biến trong số: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M ≥ 2 PRAMs*
Atazanavir và Atazanavir/Ritonavir (300/100 mg QD)	I50L – thường cùng với A71V – ≥ 3-4 đột biến (đối với unboosted atazanavir) và ≥ 6 đột biến (đối với boosted atazanavir) trong số: L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V và L90M hoặc ≥ 5 đột biến trong số: L10I/F/R/V, K20I/M/R, L24I, M46I/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, I84V và L90M	N88S ≥ 2 PRAMs*
Tipranavir/r	≥ 3 PRAMs* ≥ 8 đột biến trong số: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D và I84V	L10I/V, K20M/L/T, M46I, I54V, V82A/F/L/T 4-7 đột biến trong số: I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T73P, V82L/T, N83D và I84V
Darunavir/r	≥ 4 trong số các đột biến: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V	3 trong số các đột biến: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V

\*PRAMs (protease inhibitor resistance associated mutations) bao gồm các đột biến sau: L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V và L90M. Chúng gây ra kháng chéo giữa các PI.

**Bảng 4: Các đột biến của gen gp41 dẫn đến kháng thuốc T-20 (theo các quy luật của Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA (Johnson 2006) và ANRS – AC 11 Groupe Resistance (2006), và các y văn có liên quan)**

Fusion inhibitors	Các đột biến kháng thuốc
T-20	G36A/D/E/S/V 38A/M/E/K/V Q40H/K/P/R/T N42T/D/S N43D/K/H/S N42T+N43S
	N42T+N43K G36S+L44M L44M L45M/L/Q

Giảm độ nhạy rõ rệt hơn khi có đột biến kép.



## 10. Thai nghén và HIV

### Điều trị cho mẹ và phòng ngừa ở trẻ sơ sinh

*Mechthild Vocks-Hauck*

*Người dịch: BS. Phạm Bá Đà*

Nhiễm HIV chu sinh (nhiễm trùng dọc) trở nên hiếm gặp từ khi điều trị dự phòng bằng thuốc kháng retrovirus được đưa vào sử dụng và bắt đầu triển khai mô lấy thai có chọn lọc. Nếu tần suất lây nhiễm dọc HIV là khoảng 15% ở Mỹ và Châu Âu vào những năm đầu của thập niên 90, thì đến nay nó chỉ còn chiếm một tỷ lệ phần trăm rất nhỏ (Connor 1994, European Collaborative Study 2005). Nhiễm HIV sau đẻ có thể phòng tránh được, miễn là các bà mẹ nhiễm HIV dùng cho con bú. Cùng thời gian với việc đưa vào sử dụng điều trị dự phòng lây nhiễm, phương pháp điều trị nhiễm HIV cũng đã thay đổi. Cho đến nay, thai nghén không còn là chống chỉ định của điều trị thuốc kháng retrovirus (Agangi 2005, CDC 2006 a)).

Chương này tóm tắt những khuyến cáo khác nhau về điều trị HIV trong thai nghén.

Tư liệu tham khảo đến từ Châu Âu (Coll 2002, British HIV Association 2005), Đức (DAIG) và Hiệp hội AIDS của Áo (OEAG) (DAIG 2005) cũng như các Phác đồ điều trị của Mỹ (CDC 2005 a) và b)). Thêm vào đó, các khuyến cáo chi tiết và liên tục được cập nhật của các phác đồ của Mỹ được tìm thấy tại trang web của HIVATIS : <http://hiv.net/link.php?id=190>

### **Điều trị HIV trong thai nghén**

#### **Bắt đầu liệu pháp HIV trong thai kỳ**

Điều quan trọng là phân biệt phụ nữ có hay không có chỉ định điều trị cho bản thân họ. Khi có chỉ định điều trị cho mẹ, điều trị được bắt đầu từ tuần 13, còn không thì từ tuần 32. Việc lượng giá các chỉ định điều trị và lựa chọn thuốc là tương tự như ở các bệnh nhân không mang thai (xem chương ART 2007). Bởi số lượng tế bào lymphô T CD4 thường giảm khoảng 10-20% ở bệnh nhân có thai, các trị số ngưỡng cần được hiệu chỉnh tăng lên cho thích hợp trước khi bắt đầu điều trị. Theo khuyến cáo của các phác đồ Đức/Áo và CDC (CDC 2006b), nên khởi trị thuốc kháng retrovirus ở các bệnh nhân chưa có triệu chứng:

- Khi số lượng tế bào lymphô T-CD4 < 200-350/ $\mu$ l (tương đối 15-20%) và/hoặc là
- Có tải lượng virus > 50.000-100.000 bản sao/mL HIV RNA (làm bằng RT-PCR hoặc b-DNA phiên bản 3.0).

Trước khi khởi trị, nên làm một xét nghiệm kháng thuốc và nếu cần thì cả xét nghiệm dưới nhóm (subtype) (xem chương về Kháng thuốc).

Khi thiết kế một kế hoạch điều trị, điều quan trọng là:

- 1- AZT (Retrovir™) nên là một thành phần của phác đồ phối hợp – nếu kết quả của xét nghiệm kháng thuốc và khả năng độc tính là cho phép; và
- 2- Efavirenz (Sustiva™, Stocrin™) cần nên tránh do khả năng sinh quái thai ở thai kỳ đầu, và
- 3- Không nên dùng phối hợp ddI + d4T.

Cho dù có đạt được sự ức chế tối đa virus trong thai kỳ, vẫn không có gì bảo đảm cho việc phòng ngừa lây truyền HIV. Do vậy, điều trị dự phòng để làm giảm lây truyền HIV chu sinh cũng nên được thực hiện ở những bệnh nhân có thai đã được điều trị đầy đủ (xem phần sau).

<b>Bảng 1: Những điểm đặc trưng của điều trị kháng HIV trong thai kỳ</b>
--

Giải thích về nguy cơ: Chỉ có AZT được chấp nhận dùng trong điều trị dự phòng lây truyền chu sinh
Xét nghiệm kháng thuốc, nếu cần thì xét nghiệm subtype
Không dùng efavirenz (Sustiva™) trong thai kỳ đầu (sinh quái thai)
Không dùng d4T+ddI (Zerit™+Videx™) do bệnh lý ty thể
Độc tính gan của nevirapine ở phụ nữ có số tế bào T CD4+ > 250/μL
Tăng độc tính do điều trị phối hợp, do vậy cần kiểm tra lactate, men gan, tải lượng virus, số lượng tế bào T-CD4+
Đo lường nồng độ huyết tương của thuốc vì mục đích điều trị (TDM) và hiệu chỉnh liều khi cần

### Tiếp tục điều trị trong suốt thai kỳ

Ngày càng có nhiều phụ nữ nhiễm HIV, được xác định là có thai, đã được điều trị trước đó với thuốc kháng retrovirus. Theo quy định, nếu có thai được chẩn đoán **sau** thai kỳ đầu, thì điều trị kháng retrovirus nên được dùng tiếp. Ngưng thuốc đột ngột có thể gây gia tăng tải lượng virus và có khả năng làm suy giảm miễn dịch khiến bệnh có nguy cơ tiến triển nặng và cuối cùng là suy giảm tình trạng miễn dịch của mẹ và phôi thai. Nên dùng AZT trong thành phần của phác đồ phối hợp thuốc nếu bắt đầu sử dụng muộn nhất là vào tuần thai thứ 32.

Phụ nữ có thai trong thai kỳ đầu nên được thông tin về lợi và hại của điều trị trong thời kỳ này. Đặc biệt là, trong trường hợp tình trạng miễn dịch bị suy giảm, nên tiếp tục dùng thuốc

điều trị kháng retrovirus ngay cả trong thai kỳ đầu dưới sự giám sát cẩn thận bằng siêu âm và xét nghiệm. Tuy nhiên, không được dùng các chất có thể có độc tính với thai nhi trong thai kỳ đầu (bảng 1).

### **Gián đoạn điều trị trong 3 tháng đầu**

Những phụ nữ buộc phải gián đoạn điều trị thuốc kháng retrovirus khi có thai, ví dụ như do nôn quá mức, chỉ nên được dùng thuốc trở lại khi có thể chịu được thuốc. Trong trường hợp này, cũng như trong các trường hợp khác, quy luật là: ngưng tất cả các thuốc cùng một lúc và dùng chúng trở lại cũng cùng một lần, ngoại trừ NNRTI.

Trong những trường hợp khác – nhất là khi có thai được chẩn đoán rất sớm – nỗi sợ khả năng gây độc cho bào thai có thể dẫn đến việc ngưng thuốc kháng retrovirus cho đến cuối thai kỳ đầu. Đã có những chỉ điểm rằng sau khi gián đoạn điều trị trong thai kỳ, việc đạt ức chế hoàn toàn virus là rất khó thực hiện về sau (Liuzzi 2006). Người ta có thể tìm thấy một tóm lược được cập nhật liên tục của những hiểu biết hiện nay về các loại thuốc kháng retrovirus trên internet ở trang web <http://hiv.net/link.php?id=189>.

Nếu phải ngưng dùng thuốc, tất cả các loại thuốc (NRTIs và PIs) cần phải được dừng và dùng trở lại cùng một lúc để tránh kháng thuốc. Vì không thể xác định được một cách chính xác thời gian mang thai, việc điều trị lại thường bắt đầu từ tuần thai thứ 13. Do thời gian bán hủy dài nên các NNRTI phải được ngừng trước các NRTI tới 3 tuần hoặc là thay thế NNRTI bằng một boosted PI. Do những phức tạp của gián đoạn điều trị mà trong thực hành người ta vẫn duy trì phác đồ chứa nevirapine.

### **Phối hợp thuốc dùng trong thai kỳ**

Việc cung cấp một liệu trình phối hợp thuốc cho các người bệnh mang thai có nồng độ HIV RNA chỉ ở mức 1.000-10.000 bản sao/mL từ thai kỳ thứ hai trở đi hoặc tuần thai thứ 32 (CDC 2006a), ngày càng trở nên phổ biến. Cơ sở của cách tiếp cận này chính là giả định cho rằng giảm tải lượng virus sẽ có nghĩa là nguy cơ lây truyền thấp hơn. Với một tải lượng virus < 1.000 bản sao HIV RNA/mL, tiện ích của sinh mổ so với đẻ qua đường âm đạo không còn được khẳng định nữa (Shapiro 2004). Vì lý do này, ở Mỹ và một số nước Châu Âu, đẻ qua đường âm đạo được xem như là một phương án đối với các phụ nữ đang được điều trị phối hợp thuốc kháng retrovirus mà tình trạng nhiễm HIV lúc sinh con của họ là có ít hơn 1.000 bản sao/mL và/hoặc không định lượng được, và họ không có các biến chứng sản khoa nào. Các ca sinh như vậy ngày càng nhiều ở châu Âu và đạt tới 30% (Rodrigues 2006). Bởi các số

liệu nghiên cứu chưa khẳng định chắc chắn và mổ đẻ vẫn còn được xem là an toàn hơn (ECS 2005), những nước như nước Đức vẫn thích chọn phương cách sinh nở này.

### **Theo dõi điều trị**

Ngoài việc đo nồng độ hemoglobin để loại trừ thiếu máu kết hợp với AZT, men gan để theo dõi khả năng gây độc cho gan, và nồng độ lactate để phát hiện sớm nhiễm toan lactic, người ta còn nên theo dõi hàng tháng số lượng tế bào T-CD4+ và tải lượng virus. Nếu PIs là thành phần của phối hợp điều trị, thì rất nên theo dõi sát mức glucose máu (El Betuine 2006). Cần xét nghiệm VL và kháng thuốc trước điều trị và khi thất bại điều trị.

### **Các vấn đề đặc biệt về điều trị HIV trong thai nghén**

Do không thể loại trừ được độc tính cho thai nhi và chuyển hóa tại gan thường bị biến loạn trong thai nghén, đôi khi gây giảm nồng độ thuốc, cần phải lưu ý đến một số quy luật căn bản (CDC 2006a) (Bảng 2). Điều quan trọng là phải hiểu được rằng một mức tải lượng virus định lượng được trong huyết tương luôn luôn đòi hỏi một xét nghiệm kháng thuốc. Ví dụ như, người ta đã kiểm chứng sự đề kháng AZT ở Mỹ vào khoảng 17% ở phụ nữ có thai và 73% ở các trẻ bị nhiễm, và trong những trường hợp này bệnh nhi thường có tiên lượng không thuận lợi (Vignoles 2006).

<b>Bảng 2: Các thuốc kháng retrovirus dùng trong thai nghén</b>		
NRTIs được chọn (toàn bộ qua nhau thai)	AZT + 3TC AZT + ddI	AZT được chuyển hóa trong nhau thai; nguy cơ bệnh ty lạp thể: ddC > ddI > d4T > AZT > 3TC > ABC > TDF
NRTIs thay thế (toàn bộ qua nhau thai)	d4T + 3TC Abacavir Tenofovir Emtricitabine	Không có tác dụng phụ đối với PACTG 332 Chỉ mới có rất ít kinh nghiệm (được phổ biến- xuất bản) Chưa có các số liệu trên người (được xuất bản) Thay thế co 3TC, còn rất ít kinh nghiệm
NNRTIs (lây truyền toàn bộ qua nhau)	Nevirapine	Sử dụng phổ biến trong dự phòng chu sinh; Độc tính gan ↑ đặc biệt khi CD4>250; cảm ứng men, kháng thuốc nhanh
PIs (lây truyền tối thiểu qua nhau)	Nelfinavir Indinavir Ritonavir Lopinavir/r Saquinavir SGC Amprenavir/ Fosamprenavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	Từng được dùng thường xuyên; không tăng cường Tăng bilirubin máu, độc tính thận Dung nạp kém, chỉ dùng tăng cường Có vài kinh nghiệm, nồng độ huyết tương thấp Nồng độ huyết tương thấp, chỉ dùng dạng tăng cường Ít số liệu, chống chỉ định dạng dung dịch Ít kinh nghiệm Kinh nghiệm ban đầu; Tăng bilirubin máu gián tiếp cả ở trẻ Bảo cáo ca bệnh Bảo cáo ca bệnh
Entry Inhibitors	T-20	Kinh nghiệm ban đầu (báo cáo ca bệnh)

### **Các thuốc kháng retrovirus trong thai nghén**

#### *Các chất ức chế sao chép nucleoside (NRTIs)*

Các chất tương tự nucleoside qua được nhau thai (Chappuy 2004) và có thể gây độc không chỉ đối với mẹ mà còn cho con. Theo những kinh nghiệm cho tới nay, vấn đề chính là thiếu máu và nhiễm toan lactic khi dùng chung trong phối hợp thuốc.

Trên cơ sở các ca thai nghén quan sát được cho đến nay, người ta có thể khẳng định là các chất tương tự nucleoside như là AZT, 3TC và d4T, không làm tăng nguy cơ sinh quái thai đến hơn hai lần (Antiretroviral Pregnancy Registry 2004). Hầu hết kinh nghiệm của chúng tôi đều liên quan đến việc sử dụng AZT. Theo dõi trên 20.000 trẻ được dùng AZT dự phòng không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ nặng nào. Một thử nghiệm phân tích nguyên nhân 223 trẻ bị chết trong vòng 5 năm đầu đã loại trừ các nguyên nhân có liên quan đến việc dùng thuốc (The Perinatal Safety Review Working Group 2000). Trong các thử nghiệm khác, người ta không tìm thấy tổn thương nào của DNA ty thể cũng như rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ điều trị HAART phòng phơi nhiễm (Alimenti 2006).

Ngược với những con số trên, người ta đã báo cáo các triệu chứng thần kinh với rối loạn chức năng ty lạp thể xuất hiện ở 0,26% trong tổng số 2.644 trẻ không bị nhiễm có tiếp xúc với thuốc kháng retrovirus trong thử nghiệm tiền cứu của Barret và cs. (2003). Suy giảm khả năng nghe (Poblano 2004), cũng như những biến đổi không đặc hiệu của MRI não ở trẻ chu sinh có tiếp xúc với AZT (cộng 3TC) (Tardieu 2005) đã được diễn giải như một dấu hiệu nhiễm độc thần kinh. Sau 24 tháng sử dụng phối hợp nucleoside, tăng các trị số lactate cũng như rối loạn tạo máu đã được chứng minh ở trẻ. Ngay cả sau 8 năm, bạch cầu hạt trung tính cũng bị giảm ở những trẻ có tiếp xúc với NRTI chu sinh (ECS 2004). Ngoài ra, người ta đã tìm thấy những bệnh lý ty lạp thể nặng khi phối hợp thuốc với các chất tương tự nucleoside d4T+ddI. Tenofovir không có bất kỳ độc tính nào khi điều trị ngắn hạn (Rodman 2006).

#### *Các chất ức chế sao chép ngược không-nucleoside (NNRTIs)*

Trong điều trị dự phòng chu sinh, nevirapine đã được sử dụng thành công, nhất là khi phối hợp với AZT. Do nguy cơ tăng độc tính gan trong suốt 18 tuần đầu tiên điều trị ở phụ nữ có số lượng tế bào T-CD4+ > 250/  $\mu$ l, nên theo dõi việc điều trị thật sát và ở những khoảng cách ngắn, nhất là trong thời kỳ tăng liều (Boehringer 2004). Người ta chỉ khuyên dùng nevirapine ở thai phụ có CD4 trên 250 sau khi đã lượng giá một cách cẩn thận cân bằng lợi - hại (CDC 2005a). Trong một phân tích hồi cứu 197 thai phụ, tác dụng phụ gặp ở 5.6%, khiến 3.6% thai phụ phải ngừng thuốc (Joao 2006).

Phác đồ chỉ 1 hoặc 2 liều thuốc trong điều trị dự phòng chu sinh đã dẫn đến sự phát triển của kháng thuốc (Flys 2005).

Nếu một người mẹ sinh con dưới 2 giờ sau khi dùng nevirapine, hoặc chưa bao giờ dùng nevirapine trước đó, trẻ sơ sinh nên được dùng một liều nevirapine ngay sau khi sinh và một liều nữa sau 48-72 giờ (Stringer 2003). Do độc tính đối với thai ở khỉ rhesus và cả ở người (những rối loạn ống thần kinh, Bristol-Myers Squibb 2004) efavirenz không được dùng trong thời kỳ đầu mang thai và chỉ được dùng trong thai kỳ thứ hai trong trường hợp không có phương án điều trị thay thế với điều kiện là phương pháp tránh thai chắc chắn được áp dụng ngay sau khi sinh nở (CDC 2006b). Sau những ca bất thường ống thần kinh, FDA đã xếp efavirenz vào nhóm D, tuy nhiên không có thêm ca nào được báo cáo nữa (Beckermann 2006).

#### *Các chất ức chế protease (PIs)*

Việc sử dụng các chất ức chế protease phải được theo dõi cẩn thận, nhất là trong những giai đoạn muộn của thai kỳ (hàng tháng trong 3 tháng cuối), do khả năng gây tiểu đường (Beitune

2005, Hitti 2006) và độc tính gan. Tăng mỡ máu cũng xảy ra thường xuyên (Floridia 2006). Hiện nay, đa số các kinh nghiệm đến từ nelfinavir (Timmermans 2005). Do nelfinavir không được tăng cường và nồng độ có thể bị giảm (Khuuong-Josses 2006), thuốc đã ít được sử dụng hơn. Indinavir có thể dẫn đến tăng bilirubin máu và sỏi thận; nồng độ thuốc trong huyết tương có thể bị giảm thấp (Kosel 2003). Cũng như với indinavir, saquinavir phải được tăng cường với ritonavir khi dùng trong thai nghén, nồng độ huyết tương của lopinavir/r cũng giảm đi khi mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối (Mirocknick 2006). Với atazanavir/r, tăng bilirubin mức độ nhẹ ở trẻ sơ sinh cũng đã được thông báo (Morris 2005b).

Những ước đoán trước đây về sự gia tăng tỷ lệ quái thai khi điều trị PI đã bị loại bỏ, đặc biệt khi PIs rất hiếm khi qua nhau thai do kích thước phân tử. Vấn đề sinh non khi điều trị PI (ECS 2004) cũng không được khẳng định trong các nghiên cứu khác (Morris 2005a, Tuomala 2005). Theo những nghiên cứu cho tới nay, nguy cơ sản giật có thể tăng lên (Suy 2006).

Alfa-fetoprotein tăng lên khi điều trị PI, nhưng nồng độ HCG và estriol không liên hợp trong huyết thanh không tăng (Einstein 2004).

#### *Các thuốc ức chế gắn kết và xâm nhập*

T-20 đã được dùng cho phụ nữ có thai mang virus đa kháng và chỉ đem lại thành công một phần, cả khi phối hợp với tipranavir cũng vậy (Wensing 2006). Cũng đã có những ca thất bại dẫn tới đứa trẻ bị nhiễm HIV chu sinh. Có lẽ thuốc không có khả năng qua được nhau thai (Brennan-Benson 2006).

#### **Phân loại thuốc của FDA trong thai nghén**

FDA đã phân loại khả năng gây độc của thuốc trong thai nghén thành các nhóm A tới D. Tất cả các tác nhân kim hãm virus HIV đều thuộc vào nhóm B-D, bởi vì nhóm A (“vô hại qua các thử nghiệm trên cơ thể người”) không áp dụng được cho bất kỳ thuốc nào.

Nhóm B của FDA được định nghĩa như sau: “Nghiên cứu trên súc vật không cho thấy là gây hại cho thai nhi; tuy nhiên, chưa có đủ các nghiên cứu đối chứng tốt ở phụ nữ mang thai”.

Nhóm B của FDA gồm có ddI, emtricitabine, tenofovir, atazanavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir và enfuvirtide (T-20).

Nhóm C của FDA được định nghĩa như sau: “Thử nghiệm trên súc vật đã cho thấy có các tác dụng bất lợi và chưa có đủ các nghiên cứu đối chứng tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên sử dụng trong thai nghén sau khi đã cân nhắc cẩn thận các mặt lợi/hại”. Tất cả các thuốc chưa được

nhắc đến ở nhóm B đều xếp vào nhóm C của FDA. Efavirenz rơi vào nhóm D bởi do các biến loạn ống thần kinh ở người khi tiếp xúc với thuốc trong thai kỳ đầu.

Nhóm D của FDA (Efavirenz) được định nghĩa như sau: “Có đầy đủ các thử nghiệm có kiểm chứng tốt hoặc các nghiên cứu quan sát ở sản phụ đã chứng minh nguy cơ ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy vậy, lợi ích của việc điều trị có thể có nhiều giá trị hơn là khả năng gây hại”. Điều này áp dụng cho efavirenz. Ví dụ, thuốc có thể được chấp nhận dùng nếu cần thiết trong tình huống đe dọa tính mạng hoặc là bệnh nặng khi mà các thuốc an toàn khác không thể sử dụng được hay không có tác dụng.

### **Phòng ngừa nhiễm HIV chu sinh**

Khoảng 75% trường hợp nhiễm HIV được lây truyền ngay trước sinh hoặc trong vài tuần cuối trước sinh. Khoảng 10% nhiễm HIV dọc xảy ra trước thai kỳ thứ ba, và 10-15% là do bú mẹ.

Khả năng lây truyền HIV cho trẻ sơ sinh có liên quan đến tải lượng virus. Điều này cũng áp dụng cho phụ nữ đang được điều trị với thuốc kháng retrovirus (bảng 3). Nếu lượng virus không định lượng được bằng những xét nghiệm hiện hành, khả năng lây truyền quá là rất thấp; tuy nhiên, người ta cũng đã vẫn mô tả những ca nhiễm virus trong tình huống như vậy. Cũng như thế, sinh non và ối vỡ sớm cũng làm tăng nguy cơ nhiễm virus cho trẻ.

Vì lý do này, các biện pháp dự phòng mang tính sống còn là làm giảm nồng độ virus trong máu và cải thiện tình trạng miễn dịch của thai phụ. Nếu người mẹ đã được điều trị với thuốc kháng retrovirus, những thuốc này nên được dùng tiếp, nếu có thể được là với thời gian biểu thông thường như trước đây để đạt đến hiệu quả tối đa và giảm thiểu nguy cơ phát triển kháng thuốc. Các virus kháng thuốc chiếm tới 20% trong tỷ lệ lây truyền chu sinh (<2%) (Birkhead 2006).

<b>Bảng 3: Những yếu tố nguy cơ đã được biết của lây truyền HIV chu sinh</b>
Tải lượng virus của mẹ cao
Số lượng tế bào T-CD4+ thấp
Bệnh AIDS ở mẹ
Đẻ qua đường âm đạo (khi VL > 1000 bản sao/ml mà không điều trị HAART)
Ối vỡ sớm > 4 giờ
Trẻ sinh non (< 37 tuần thai)
Bú mẹ

Về phương thức dự phòng phổ cập chống lây truyền HIV mẹ-con, nên cảnh báo thai phụ về việc sử dụng thuốc tĩnh mạch hoặc tình dục không an toàn với nhiều bạn tình do nguy cơ lây truyền HIV tăng lên trong những trường hợp này.



Ngoài liệu pháp kháng retrovirus được chỉ định hay lựa chọn cho người mẹ, nên lưu ý các quy luật sau đây về hóa trị dự phòng:

- Điều trị dự phòng thuốc kháng retrovirus trước và trong khi sinh
- Sinh mổ chọn lọc trước khi xuất hiện chuyển dạ, bởi vì để qua đường âm đạo với một tải lượng virus > 1.000 bản sao HIV-RNA / mL làm gia tăng nguy cơ lây nhiễm
- Hóa trị dự phòng sau sinh cho trẻ (dự phòng sau tiếp xúc)
- Không cho bú mẹ.

### **Điều trị dự phòng lây truyền mẹ-con bằng thuốc kháng retrovirus**

#### *Phối hợp thuốc điều trị dự phòng*

Khi tải lượng virus > 10.000 bản sao/mL, nên bắt đầu điều trị dự phòng phối hợp có thời hạn từ tuần thai thứ 32+0 trở đi cho đến ngay sau khi sinh (Bảng 4). Trong trường hợp thai nghén nguy cơ cao (ví dụ đa thai) thì nên điều trị từ tuần thứ 29.

Đơn trị hoặc phối hợp AZT+3TC là có vấn đề do khả năng hình thành kháng thuốc (Mandelbrot 2001). Do vậy, người ta ngày càng sử dụng dự phòng HAART nhiều hơn (với PI tăng cường). Phối hợp chứa nevirapine chỉ nên dùng khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ.

<b>Bảng 4: Phối hợp thuốc điều trị dự phòng với phối hợp có chứa AZT trong những trường hợp tải lượng virus &gt; 10.000 bản sao RNA/mL, ngoài ra chỉ có các nguy cơ căn bản</b>
---

*Sau khi xét nghiệm kháng thuốc bắt đầu từ tuần thai 32 + 0:*

2 x 250-300 mg AZT (hiếm khi dùng đơn thuần nếu VL << 10.000 bản sao/ml)  
+ một NRTI thứ hai  
+ PI tăng cường

*Trong khi sinh (sinh mổ chọn lọc từ tuần thai thứ 37+0 cho đến tuần thai 37 + 6):*

Truyền tĩnh mạch AZT là điều trị dự phòng chuẩn:

2 mg/kg t.m. như một "liều tải" trong vòng 1g đến khoảng 3g trước khi mổ.

1 mg/kg t.m. trong mổ cho đến khi trẻ được lấy ra.

*Đơn trị dự phòng AZT ở trẻ sơ sinh:*

2 mg/kg uống mỗi 6 giờ trong vòng 6 giờ sau khi sinh trong 2-4 tuần, hoặc là

1.5 mg/kg tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong vòng 6 giờ sau khi sinh trong 10 ngày.

### *Điều trị dự phòng ở thai phụ đã điều trị ART trước đó*

Ở thai phụ đã được điều trị ART trước đó, nên đưa AZT vào trong phối hợp trị liệu bắt đầu từ tuần thai 32+0. Khi sử dụng phối hợp có chứa d4T, nên thay thế thuốc này bằng một thành phần có hoạt tính khác do nó có tính đối kháng với AZT. Nếu thai phụ có thiếu máu hoặc kháng AZT thì có thể dùng các NRTI khác, ví dụ 3TC, DDI, abacavir hoặc tenofovir.

### *Phương án trong những trường hợp có thêm các nguy cơ thai sản*

Các nguy cơ thai sản kể đến trong bảng 5 cần có một điều trị dự phòng tăng cường. Nguy cơ lây truyền được giảm đi, ngay cả khi điều trị HIV đầy đủ. Ở trẻ sinh non, lây HIV chu sinh chỉ xảy ra khi mẹ không được điều trị dự phòng hoặc chỉ điều trị AZT đơn thuần (Aagaard-Tillery 2006).

### *Điều trị dự phòng trong chuyển dạ mà chưa điều trị phác đồ nào trước sinh*

Nếu chẩn đoán nhiễm HIV mới chỉ được thiết lập ngay lúc sinh, mẹ và trẻ sơ sinh nhận một điều trị dự phòng 2 hay 3 thuốc với AZT (cộng với 3TC và/hoặc là nevirapine) trong trường hợp nguy cơ rất cao (tải lượng virus cao và/hoặc là có biến chứng lúc sinh).

### *Dự phòng đơn giản*

Những thai phụ ở tuần thai 32 mà không cần điều trị ARV do tình trạng miễn dịch còn tốt và có VL thấp (dưới 10.000 bản sao/ml, theo CDC là dưới 1.000 bản sao/ml) và diễn biến thai sản bình thường có thể được điều trị dự phòng bằng AZT đơn thuần và mổ lấy thai. Tuy nhiên, phác đồ này chỉ được áp dụng ở 10% số ca, không chỉ vì ngày càng có nhiều virus kháng AZT, mà còn vì không thể loại bỏ nguy cơ kháng thuốc (cho dù nhỏ) khi dùng đơn trị liệu. Sử dụng một mình AZT trong thai nghén được đề cập đến ở đây vì nó vẫn còn có giá trị do tính an toàn, không gây quái thai.

## **Điều trị trong lúc sinh**

### *Sinh mổ chọn lọc trong trường hợp mang thai không biến chứng*

Sinh mổ phải được thực hiện nhanh chóng bởi những chuyên gia sản khoa có kinh nghiệm trước khi chuyển dạ vào tuần thai thứ 37+0 đến 37+6, sử dụng kỹ thuật Misgav-Ladach, do kỹ thuật này giảm bớt chảy máu. Lý tưởng nhất là dùng các vật dụng không sắc nhọn và lấy trẻ ra từ trong túi ối còn nguyên vẹn (Schäfer 2001). Đẻ qua đường âm đạo ở phụ nữ đã dùng HAART kéo dài với lượng virus dưới ngưỡng phát hiện là có thể (CDC 2006a).

### *Thai nghén nguy cơ cao*

Sinh mổ trong trường hợp đa thai nên được thực hiện với kỹ thuật tương tự như sinh mổ một thai. Về vấn đề này, tay nghề và kinh nghiệm của phẫu thuật viên là đặc biệt quan trọng. Sinh mổ trong những trường hợp sinh non cũng rất quan trọng để tránh thiếu ôxy máu đối với trẻ sơ sinh; các hình thức đặc thù về hóa trị dự phòng đã được mô tả trên đây.

Trong những trường hợp ối vỡ sớm dưới 4 giờ, mổ đẻ là thiết thực trên phương diện dự phòng, miễn là tình trạng lâm sàng lúc chuyển dạ còn cho phép. Nếu ối vỡ sớm đã kéo dài trên 4 giờ, lợi thế của sinh mổ so với đẻ qua đường âm đạo không còn được khẳng định. Tuy nhiên, sinh qua đường âm đạo cũng phải được diễn ra càng nhanh càng tốt, bởi vì nguy cơ lây nhiễm HIV sẽ tăng theo khoảng 2% mỗi giờ. Mở rộng phác đồ điều trị dự phòng (Bảng 5 và 7) là rất cần thiết. Nguy cơ lây nhiễm là thấp hơn nếu VL không định lượng được.

### *Tình trạng nhiễm HIV chưa biết trong những trường hợp đã biết rõ nguy cơ*

Nếu, ngay lúc chuyển dạ sinh, tình trạng nhiễm HIV chưa được biết trong khi đã biết hiện có một nguy cơ lây truyền, ta vẫn có thể làm một xét nghiệm HIV cho người bệnh. Cho dù tính đặc hiệu có cao, nhưng người ta vẫn chưa cho là đủ. Do vậy, lý tưởng nhất là dùng phối hợp hai xét nghiệm nhanh của các nhà sản xuất khác nhau. Nếu một trong hai xét nghiệm là âm tính, có thể là không nhiễm virus.

**Bảng 5: Điều trị dự phòng theo các nguy cơ trong trường hợp có biến chứng trong khi mang thai và khi sinh**

Nguy cơ cao	Điều trị
Đa thai	<p><b>Mẹ:</b> AZT đơn trị, hay điều trị phối hợp, như AZT + 3TC + nevirapine, hoặc AZT + 3TC + PI/r từ tuần thai 29+0</p> <p><b>Trẻ:</b> trong vòng 6h sau sinh, AZT 4 x 2 mg/kg trong 4 tuần (nếu cần sau 10 ngày dùng tĩnh mạch chuyển sang uống)</p>
Chuyển dạ sớm	<p><b>Mẹ:</b> điều trị phối hợp, như AZT + 3TC + PI/r</p> <p><b>Trẻ:</b> trong vòng 6 giờ từ khi sinh, AZT 4 x 2 mg/kg uống trong 4-6 tuần <b>cộng với</b> 1 liều đơn nevirapine 2 mg/kg sau 48-72 h * **.</p> <p><b>Trẻ:</b> liều AZT cho sinh non &lt; 35 tuần: 2 x 2 mg/kg uống hoặc 2 x 1.5 mg/kg tĩnh mạch từ ngày 15; 3 x 2 mg/kg uống (với sinh non &lt; 30 tuần) từ ngày 29.</p>
Trẻ sinh non từ tuần thai 33+0 đến 36+6** hoặc là Mẹ điều trị AZT dự phòng < 4 tuần	<p>Mẹ: thêm nevirapine* vào AZT hay một điều trị phối hợp</p> <p>Trẻ: tương tự như trường hợp chuyển dạ sớm</p>
<p>* xem chương NNRTI.  ** với trẻ sinh non, có thể dùng phác đồ 3 thuốc nhưng cần dùng 3TC một cách rất thận trọng</p>	

**Bảng 6: Điều trị dự phòng trong trường hợp có biến chứng trong khi mang thai và khi sinh với thai nghén nguy cơ rất cao**

<b>Nguy cơ</b>	<b>Điều trị</b>
Trẻ sinh non tuần thai < 33+0 Ôi vỡ sớm Nhiễm trùng ôi Tăng tải lượng virus vào cuối thai kỳ	<b>Mẹ:</b> Thêm nevirapine* vào phác đồ AZT hoặc phác đồ phối hợp <b>Trẻ:</b> AZT (liều như trên) trong 4-6 tuần + 3TC** 2 x 2 mg/kg trong 4-6 tuần + nevirapine* 2 mg/kg trong vòng 2 - 48 h + 2.liều 48-72 h sau đẻ (nếu không dùng NVP trước sinh hoặc <2 giờ giữa lúc uống và lúc sinh). (Nếu đã uống nevirapine trước sinh thì chỉ cần 1 liều, sau 48-72 h)
Chạm thương vào trẻ khi mổ đẻ, hoặc là Nuốt nước ôi có máu, hoặc là Nhiễm HIV chỉ chẩn đoán được sau sinh	
* xem chương NNRTI. ** với trẻ sinh non, có thể dùng phác đồ 3 thuốc nhưng cần dùng 3TC một cách rất thận trọng	

## **Điều trị trẻ sơ sinh**

### **Điều trị dự phòng chuẩn sau sinh**

Điều trị dự phòng lây nhiễm sau sinh cần được bắt đầu, nếu có thể được, trong vòng 6 giờ đầu ngay sau sinh với thuốc uống hay – trong trường hợp có triệu chứng tiêu hóa – tiêm tĩnh mạch AZT dự phòng. Ở Đức, thời gian uống thuốc dự phòng đã được rút ngắn từ 6 còn lại 2 (đến 4) tuần (Vocks-Hauck 2001).

### **Dự phòng trong trường hợp nguy cơ cao (đa thai, trẻ sinh non)**

Ở những trẻ sơ sinh đa thai mà không có các nguy cơ khác, người ta khuyến cáo dùng dự phòng AZT trong 4 tuần. Thêm vào đó, các trẻ sinh non được cho thêm nevirapine, hoặc là một lần cho mẹ trước sinh và một lần nữa cho trẻ sinh non, hoặc cả hai lần đều cho sau sinh. Nếu mẹ được dùng nevirapine ít hơn một giờ trước khi sinh, thì trẻ sơ sinh sẽ nhận liều thuốc đầu tiên trong vòng 48 giờ đầu (Stringer 2003). Nếu nevirapine là một thành phần của trị liệu phối hợp cho người mẹ, thì liều ở trẻ sơ sinh sẽ phải tăng gấp đôi lên đến 4 mg/kg do khả năng có thể có cảm ứng men. Thêm vào đó, trẻ mới đẻ được nhận một trị liệu dự phòng mở rộng với AZT theo đúng phác đồ được đề nghị dùng cho trẻ sinh non (xem dưới đây) với thời gian kéo dài 4 đến 6 tuần.

### **Dự phòng trong trường hợp lây nhiễm rất cao**

Ở những trẻ sơ sinh có thêm những nguy cơ lây nhiễm khác, người ta khuyến khích dùng phối hợp dự phòng với AZT+3TC, cũng như phải cần 2 liều NVP. Tuy nhiên các dữ liệu dược động học của HAART còn rất hạn chế. Có thể có những yếu tố nguy cơ lây nhiễm rất cao, ví dụ như, sau khi ối vỡ sớm, trong những trường hợp có nhiễm trùng ối, tải lượng virus cao trước lúc chuyển dạ, không có điều trị dự phòng lây nhiễm và chàm thương ở trẻ trong khi mổ đẻ, cũng như trong các trường hợp mà dịch ối hút từ đường tiêu hóa hay đường hô hấp của trẻ mới đẻ có máu.

### **Quy trình trong trường hợp không được dự phòng trước và trong đẻ**

Phối hợp AZT+3TC cần được bắt đầu trong vòng 6-12 giờ sau khi sinh. Ngoài ra, dự phòng cho trẻ bằng 2 lần nevirapine cũng được khuyến cáo.

Nếu nhiễm HIV chỉ được phát hiện sau sinh, phối hợp dự phòng trong vòng 48 giờ có lẽ hiệu quả hơn nhiều so với dự phòng sau 3 ngày (tỷ lệ lây nhiễm 9.2% so với 18.4%, Wade 1998). Tuy nhiên, ngay cả trong trường hợp đó, AZT dự phòng vẫn tốt hơn không dự phòng gì (18.4% so với 26.6%) (Bảng 6). Do đó, thậm chí điều trị dự phòng muộn (>3 ngày) vẫn còn ý nghĩa.

### **Các nghiên cứu thêm về dự phòng nhiễm HIV ở trẻ sơ sinh**

Một điều tra về các nghiên cứu dược động học trong thai nghén và ở trẻ sơ sinh được tổng kết trong Bảng 7 (Ronkavilit 2001 & 2002, Mirochnik 2005).

Để liên tục cải thiện điều trị HIV trong thai nghén và dự phòng nhiễm HIV chu sinh, một dữ liệu lâm sàng đầy đủ là rất cần thiết. Ở Mỹ, “Hệ thống đăng ký ARV thai sản” (“Antiretroviral Pregnancy Registry”) là một hệ thống điều trị mở rộng giúp đánh giá nguy cơ gây quái thai của các thuốc ARV dựa trên các báo cáo ca bệnh ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với HIV:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405  
Tel. (international) 910-265-0637 or +44-1895-825-005, e-mail:

Registry@pharmaresearch.com; <http://www.apregistry.com/contact.htm>

<b>Bảng 7: Những nghiên cứu về điều trị dự phòng kháng retrovirus ở trẻ sơ sinh</b>			
Thuốc	Liều trung bình hàng ngày	Các tác dụng phụ thường gặp nhất	Nghiên cứu
AZT Zidovudine Retrovir™	4x2 mg/kg; 2x2 mg/kg ở PI* < 35GW, từ ngày thứ 15: 3x2 mg/kg*, ở PI < 30 GW từ ngày thứ 29	Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, bệnh ty lạp thể trong phổi hợp với 3TC	(P)ACTG's 076, 316, 321, 353, 354, 358; HIVNET 012 III PACTG 331(PI)
3TC Lamivudine EpiVir™	2x2 mg/kg ở trẻ sơ sinh (< 30 ngày)	Tác dụng phụ đường tiêu hóa, nôn, Bệnh ty lạp thể trong phổi hợp thuốc Không tương hợp ở trẻ đẻ non	PACTG 358
ddI Didanosine Videx™	2x50 mg/m <sup>2</sup> từ ngày thứ 14	Tiêu chảy, viêm tụy cấp, Bệnh ty lạp thể trong phổi hợp thuốc	PACTG 239,249; HIV-NAT
d4T Stavudine Zerit™	2x0.5 mg/kg từ lúc sinh đến 13 ngày tuổi, 2 mg/kg chia 2 liều đơn từ ngày thứ 14	Bệnh ty lạp thể trong phổi hợp thuốc	PACTG 332,356; HIV-NAT
ABC Abacavir Ziagen™	1x2-4 mg/kg; > 1 tháng 2x8 mg/kg (nghiên cứu)	Phản ứng quá mẫn (không lặp lại), bệnh ty lạp thể, nhiễm toan lactic	PACTG 321
NVP Nevirapine Viramune™	1x2-4 mg/kg hay 1x120 mg/m <sup>2</sup> trong 14 ngày, sau đó 2x3.5-4 mg/kg hay 2x120 mg/m <sup>2</sup> , tối đa 400 mg/m <sup>2</sup>	Ban, độc tính gan, tăng bilirubin máu	PACTG 316,356, HIVNET 012
NFV Nelfinavir Viracept®	2x40 mg/kg (Nghiên cứu) từ 1 tuần tới 6 tuần; 110-150 mg/kg chia 2 hay 3 liều đơn ở 2 tháng	Tác dụng phụ đường tiêu hóa: đặc biệt là tiêu chảy	PACTG 353, 356 PENTA 7
RTV Ritonavir Norvir®	1x350 mg/m <sup>2</sup> hay 2x350 mg/m <sup>2</sup> chia 2 liều đơn trong 4 tuần (Nghiên cứu)	Tăng bilirubin máu, tác dụng phụ đường tiêu hóa	PACTG 354
<p>PI = premature infant (trẻ đẻ non); (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trial Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; GW = gestation week (tuần thai)</p> <p>Tư liệu tham khảo: Trừ AZT ở trẻ đẻ đủ tháng, liều được lấy ra từ các nghiên cứu. Các thuốc kháng retrovirus chưa được chứng nhận chỉ nên được dùng cho trẻ sơ sinh trong bối cảnh các nghiên cứu, nếu có thể được.</p>			

### Tài liệu tham khảo

1. Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes in human immunodeficiency virus-infected women: a novel case series. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 14: 532-4. <http://hiv.net/link.php?id=17093352>
2. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. Pediatrics 2006; 118 : e1139-45. <http://hiv.net/link.php?id=16940166>

## 11. Điều trị kháng retrovirus ở trẻ em

*Tim Niehues và Hermione Lyall*

*Người dịch: BS. Phạm Bá Đà*

### **Đặc điểm của nhiễm HIV ở trẻ em**

Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ. Nhiễm HIV ở trẻ em khác với nhiễm HIV ở người lớn về vấn đề lây truyền, diễn biến tự nhiên của động học virus, sự chín mùi của hệ miễn dịch và các biểu hiện lâm sàng. Nên lưu ý đến một số yếu tố khi sử dụng thuốc kháng retrovirus cho trẻ em: trẻ có thể đã tiếp xúc với AZT và các thuốc khác trong bụng mẹ, dược động học của thuốc tùy thuộc vào độ tuổi và trẻ em cần được quan tâm đặc biệt để giúp trẻ thích ứng với thuốc.

Hơn 95% trẻ em bị nhiễm virus trong thời kỳ chu sinh từ mẹ sang con (nhiễm trùng dọc). Lây truyền qua truyền máu, qua đường tình dục và nghiện chích ít gặp hơn rất nhiều. Trong đa số các trường hợp (75-90%) HIV bị lây truyền chu sinh hay trong lúc sinh. Chỉ có rất ít trẻ bị nhiễm trong bụng mẹ (10-25%). Lây truyền qua bú mẹ là quan trọng ở những cơ sở điều kiện nghèo nàn, nhưng lại có vai trò thứ yếu tại các nước đã phát triển, ở đó người ta khuyến cáo mạnh mẽ các bà mẹ nếu đã biết được là nhiễm HIV thì không nên cho con bú. Hiểu biết ngày càng nhiều về lý do vì sao HIV lại lây truyền dọc đã giúp có được các can thiệp dự phòng lây nhiễm đạt hiệu quả cao và làm giảm rõ rệt tỷ lệ lây nhiễm xuống dưới 2%. Tuy nhiên, các ca nhiễm virus mới ở trẻ phơi nhiễm với HIV vẫn tiếp tục xảy ra

- nếu không biết được tình trạng nhiễm HIV của mẹ
- nếu việc điều trị dự phòng lây nhiễm không được thực hiện đầy đủ
- nếu mẹ không tiếp cận được với điều trị dự phòng lây nhiễm trong thời kỳ mang thai.

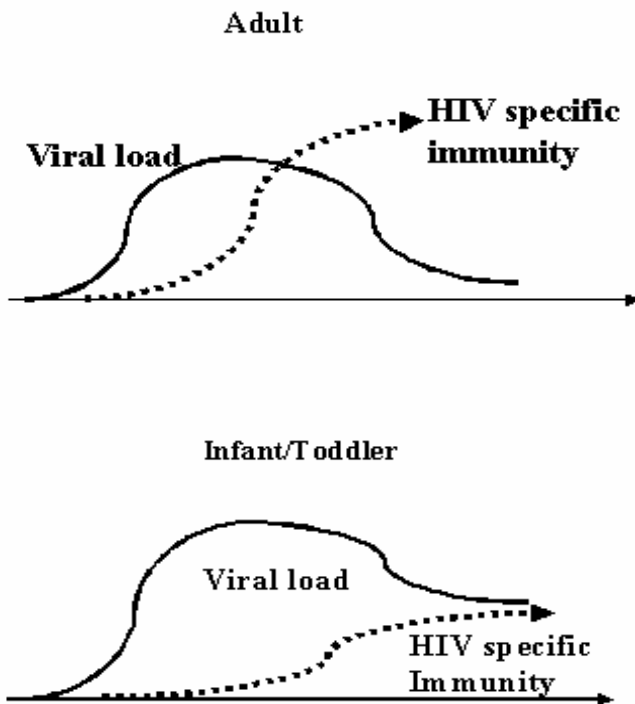
Nếu không được điều trị thuốc kháng retrovirus, sẽ có 2 hình thức của sự lây truyền dọc HIV: ở 10-25% số trẻ, tiến triển rất nhanh với các triệu chứng của AIDS và các biến chứng chết người xuất hiện ngay trong năm đầu của đời sống. Ở 75-90% thì lại có một diễn tiến chậm hơn nhiều với thời gian trung bình khoảng hơn 8 năm trước khi các triệu chứng AIDS xuất hiện. Hiện nay, diễn tiến của bệnh chủ yếu phụ thuộc vào hiệu quả của điều trị kháng retrovirus.

Ngay khi sinh ra, tải lượng virus thường thấp (<10.000 bản sao/mL) và sau đó tăng dần lên trong vòng 2 tuần đầu của đời sống lên đến trên 100.000 bản sao/mL và chỉ giảm dần trở lại



sau 4-5 tuổi. Động học của virus kiểu này rất khác với kiểu tăng và giảm rất nhanh của lượng virus ở những người lớn không được điều trị trong vòng một vài tháng sau khi nhiễm HIV cấp (hình 1).

Ở trẻ em, tải lượng virus cao thường kết hợp với sự sinh trưởng của hệ lympho và sự bất lực của hệ miễn dịch của trẻ không thể có được một đáp ứng đặc hiệu với HIV. Khi đánh giá hệ miễn dịch ở trẻ nhỏ và trẻ lớn, điều quan trọng là so sánh số lượng tế bào T-CD4+ với các trị số thích ứng với tuổi (ví dụ như, số lượng tế bào T-CD4+ trung bình của đứa bé 6 tháng tuổi là  $3.0 \times 10^9/l$ ). Số lượng tế bào lympho rất cao ở lứa tuổi trẻ nhỏ và giảm dần đến các trị số của người lớn sau 6 tuổi (bảng 1).



Hình1: Các khác biệt về diễn tiến tự nhiên của tải lượng virus và miễn dịch kháng HIV giữa người lớn và trẻ bú mẹ/trẻ mới biết đi

Phổ của các biểu hiện lâm sàng ở trẻ em nhiễm HIV khác với phổ của người lớn. Ở người lớn, các biểu hiện lâm sàng của bệnh HIV cấp đã chuyển đổi huyết thanh là: sốt, đau họng, sưng hạch và một bệnh cảnh giống tăng bạch cầu đơn nhân (mononucleosis). Bệnh HIV giai đoạn chuyển đổi huyết thanh chưa được mô tả ở trẻ nhiễm virus chu sinh. Bệnh có triệu chứng biểu hiện ở trẻ em được phân loại tùy theo mức độ nặng của triệu chứng (bảng 2).

WHO đã đề nghị một phân loại giai đoạn mới vào năm 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html>). Nếu điều trị kháng retrovirus ở trẻ em có hiệu quả, nhiễm trùng cơ hội (NTCH) sẽ trở nên rất hiếm. Tuy nhiên, ở trẻ em mới được phát hiện nhiễm HIV (ví dụ nếu tình trạng nhiễm HIV của mẹ không được biết và không có điều trị dự phòng chống lây nhiễm), vẫn có thể gặp NTCH.

<b>Bảng 1. Hệ thống Phân loại HIV ở trẻ em theo WHO 2006: Phân nhóm Miễn dịch trên Cơ sở Số lượng và Tỷ lệ Tế bào T-CD4+ Đặc thù theo Tuổi*</b>				
Phân loại suy giảm miễn dịch	CD4 theo tuổi			
	< 11 tháng (%CD4)	12-35 tháng (%CD4)	36-59 tháng (%CD4)	> 5 tuổi (số lượng tuyệt đối)
Không suy giảm hoặc không đáng kể	>35	>30	>25	> 500
Nhẹ	30–35	25–30	20–25	350–499
Tiến triển	25–29	20–24	15–19	200–349
Nặng	<25	<20	<15	<200 hoặc <15%

**Bảng 2. Hệ thống Phân nhóm lâm sàng ở trẻ đã kháng định nhiễm HIV theo WHO**

<b>Giai đoạn lâm sàng 1</b>
Không triệu chứng Bệnh hạch toàn thân dai dẳng
<b>Giai đoạn lâm sàng 2</b>
Gan lách to kéo dài không giải thích được Phát ban sẩn ngứa Nhiễm nấm móng Viêm khóe miệng Đỏ viền lợi (lineal gingival erythema) Nhiễm mụn cóc lan tỏa U mềm lây lan tỏa Loét miệng tái phát Tuyến mang tai to kéo dài không giải thích được Herpes zoster Nhiễm trùng đường hô hấp trên tái phát hoặc mạn tính (viêm tai giữa, viêm xoang hoặc viêm amidan)
<b>Giai đoạn lâm sàng 3</b>
Suy dinh dưỡng mức độ vừa hoặc gầy mòn mà không giải thích được và không đáp ứng với điều trị quy chuẩn Ỉa chảy kéo dài trên 14 ngày không giải thích được Sốt kéo dài không giải thích được (trên 37.5°C từng cơn hoặc liên tục, kéo dài trên 1 tháng) Tưa miệng kéo dài (sau 6-8 tuần tuổi) Bạch sản lông ở miệng Viêm loét hoại tử cấp tính của lợi hoặc quanh răng Lao hạch

<p>Lao phổi  Viêm phổi vi khuẩn nặng tái phát  Viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho có triệu chứng  Bệnh phổi mạn tính do HIV, bao gồm giãn phế quản  Thiếu máu (&lt; 8 g/dl), giảm bạch cầu trung tính (&lt; 500 tế bào/<math>\mu</math>l), hoặc giảm tiểu cầu (&lt; 50,000 tế bào/<math>\mu</math>l) mạn tính</p>
<p><b>Giai đoạn lâm sàng 4</b></p> <p>Suy dinh dưỡng mức độ nặng hoặc gầy mòn mà không giải thích được và không đáp ứng với điều trị quy chuẩn  Viêm phổi do PCP  Nhiễm trùng nặng do vi khuẩn tái diễn (ví dụ viêm mũ màng phổi, viêm màng não, nhiễm trùng xương khớp, viêm cơ mũ, không tính viêm phổi)  Nhiễm herpes simplex virus mạn tính (gây nên một vết loét da hoặc niêm mạc miệng &gt; 1 tháng; hoặc tổn thương bất cứ phủ tạng nào)  Nhiễm candida thực quản hay phổi (phế quản, khí quản, nhu mô phổi)  Lao ngoài phổi  Kaposi sarcoma  Nhiễm Cytomegalovirus viêm võng mạc hoặc tổn thương cơ quan khác khởi phát khi trẻ &gt; 1 tháng tuổi  Nhiễm toxoplasma thần kinh trung ương (sau 1 tháng tuổi)  Nhiễm Cryptococcus ngoài phổi (bao gồm viêm màng não)  Bệnh não do HIV  Nhiễm nấm lan tỏa (coccidiomycosis hoặc histoplasmosis)  Mycobacteria không phải lao lan tỏa  Nhiễm cryptosporidia mạn tính (biểu hiện ỉa chảy)  Nhiễm isospora mạn tính  non-Hodgkin lymphoma của não hoặc tế bào B  Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển  Bệnh thận hoặc bệnh cơ tim do HIV có triệu chứng</p>

### **Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ < 18 tháng tuổi**

Việc phát hiện các kháng thể kháng HIV không chứng minh được nhiễm virus HIV ở trẻ nhỏ. Những hiệu giá IgG kháng HIV khá cao đã được truyền qua nhau thai từ mẹ sang con. Các kháng thể của mẹ có thể được tìm thấy ở con trẻ cho đến 18 tháng tuổi. Do vậy cần phải có một phương pháp xét nghiệm tìm trực tiếp HIV. Nhận diện bằng HIV DNA PCR là rất nhạy và đặc hiệu. Xét nghiệm có thể phát hiện được HIV ở 38% trẻ bị nhiễm trong vòng 48 giờ sau sinh, và 93% trong vòng 2 tuần đầu (Dunn 1995). Khi có một xét nghiệm HIV PCR dương tính, nên lấy một mẫu máu thứ hai độc lập để làm lại PCR. Do có các subtype HIV khác nhau, người ta khuyên nên lấy mẫu xét nghiệm kép cả mẹ và con để làm PCR HIV DNA. Nếu virus mẹ không được “mồi” (primer set) nhân lên, thì một mẫu khác hay một xét nghiệm khác có thể được sử dụng đến để tránh sai lạc gây một kết quả âm tính giả ở trẻ. Máu cuống rốn không thuận tiện cho việc chẩn đoán vì tế bào của mẹ có thể hiện diện trong đó và có thể gây ra kết quả dương tính giả. Nhìn chung, cần phải xác nhận việc biến mất của các kháng

thể IgG kháng HIV trước khi loại trừ một cách chắc chắn nhiễm HIV ở những trẻ phơi nhiễm với HIV. Các xét nghiệm với độ nhạy cao hơn để phát hiện kháng thể HIV là không có ích vì chúng có thể phát hiện kháng thể của mẹ trong máu của con cho tới 28 tháng tuổi khiến gia đình thêm hoang mang (Nastouli 2007). Đã có một bản phác thảo mới của WHO về chẩn đoán HIV ở trẻ nhỏ dành cho các nước đang phát triển (<http://www.who.int/hiv/paediatric/infantdiagnosis.pdf>).

### **Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ > 18 tháng tuổi**

Nhiễm HIV được chẩn đoán tương tự như ở người lớn (xem chương “Xét nghiệm HIV”).

### **Khi nào bắt đầu điều trị kháng retrovirus**

Nên lưu tâm đến những điều sau đây trước khi bắt đầu điều trị kháng retrovirus ở trẻ em:

- Điều trị trẻ em nhiễm HIV thường không phải là cấp cứu
- Nên dành nhiều thời gian cần thiết để quyết định có nên bắt đầu dùng HAART hay không

Bắt đầu ART quá sớm có nguy cơ gây các tác dụng phụ lâu dài và sớm cạn kiệt dự trữ có hạn của các thuốc kháng retrovirus có thể dùng được một cách an toàn ở trẻ em. Do vậy, nhiều chuyên gia trì hoãn điều trị ở trẻ không có triệu chứng với một tải lượng virus thấp và không có suy giảm miễn dịch. Chỉ định điều trị dựa trên số lượng tế bào T-CD4+, tải lượng virus và các tiêu chí lâm sàng. Đã có các hướng dẫn điều trị mới của WHO cho các cơ sở có điều kiện nghèo nàn (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/index.html>).

### **Bảng 3. Các khuyến cáo PENTA về việc khi nào bắt đầu dùng thuốc kháng retrovirus**

<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelines.htm>

Trẻ nhỏ (< 1 tuổi = infants)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lâm sàng Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với bệnh ở giai đoạn B hay C (AIDS) của CDC.</li> <li>2. Dấu chỉ diễm thay thế Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với % tế bào T-CD4+ &lt; 25–35 %. Rất nên bắt đầu dùng thuốc với tải lượng virus &gt; 1 triệu bản sao/mL. Rất nhiều chuyên gia điều trị tất cả các trẻ nhỏ, dù có hay không có triệu chứng (với mục đích phòng ngừa bệnh não HIV và các dạng tiến triển nặng khác của bệnh).</li> </ol>
Trẻ em 1–3 tuổi
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lâm sàng Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với bệnh ở giai đoạn C.</li> <li>2. Dấu chỉ diễm thay thế Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với % tế bào CD4 &lt; 20%. Rất nên bắt đầu dùng thuốc với tải lượng virus &gt; 250.000 bản sao/mL.</li> </ol>
Trẻ em 4–8 tuổi
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lâm sàng</li> </ol>

Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với bệnh ở giai đoạn C. 2. Dấu chỉ điểm thay thế Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với % tế bào CD4 < 15%. Rất nên bắt đầu dùng thuốc với tải lượng virus > 250.000 bản sao/mL.
Trẻ em 9–12 tuổi
1. Lâm sàng Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với bệnh ở giai đoạn C. 2. Dấu chỉ điểm thay thế Bắt đầu ở tất cả trẻ nhỏ với % tế bào CD4 < 15%, nhưng không quá cấp cứu như ở trẻ nhỏ hơn. Rất nên bắt đầu dùng thuốc với tải lượng virus > 250.000 bản sao/mL.
Thiếu niên 13–17 tuổi
1. Lâm sàng Bắt đầu ở tất cả thiếu niên với bệnh ở giai đoạn C. 2. Dấu chỉ điểm thay thế Bắt đầu ở tất cả thiếu niên với số lượng tuyệt đối tế bào CD4 giữa 200 và 350 tế bào/mm <sup>3</sup> .

Trong một phân tích meta của 17 nghiên cứu (Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group; HPPMC cohort) với 3.941 trẻ em không được điều trị hay chỉ đơn trị AZT, người ta đã chứng minh được tải lượng virus và số lượng tế bào CD4 là những dấu chỉ điểm giai đoạn cuối của bệnh, AIDS hay là tử vong (Dunn 2003). Từ nghiên cứu quần tập lớn trên trẻ em này, người ta đã cho ra đời một chương trình vi tính dùng để dự báo nguy cơ tiến triển của bệnh đến giai đoạn AIDS hay tử vong trong vòng 6/12 tháng tùy theo lứa tuổi và hoặc là số lượng tế bào T-CD4+ hoặc là tải lượng virus của trẻ (“Bảng tính PENTA” <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs/calcProb.htm>). Các hướng dẫn điều trị cập nhật từ Châu Âu và Mỹ được xuất bản năm 2004 (PENTA 2004 <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/>; <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>). Các hướng dẫn của PENTA sử dụng các số liệu của nghiên cứu quần tập HPPMC để tối ưu hóa thời gian bắt đầu điều trị ở các lứa tuổi khác nhau, dựa vào số lượng tế bào CD4/tải lượng virus, với mục tiêu duy trì nguy cơ tiến triển trong 1 năm đến AIDS ở mức < 10% và tử vong ở mức < 5% (bảng 3 và 4).

**Bảng 4. Phác đồ của Mỹ về Sử dụng Thuốc kháng Retrovirus trong Nhiễm trùng HIV ở Trẻ em (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>);**

A. Chỉ định bắt đầu điều trị thuốc kháng retrovirus ở trẻ em < 12 tháng tuổi				
Phân nhóm lâm sàng		Tỷ lệ % CD4	Số lượng bản sao HIV RNA huyết tương <sup>1</sup>	Khuyến cáo

Có triệu chứng (Nhóm lâm sàng A, B, hay C)	<b>HAY</b>	< 25 % (Nhóm miễn dịch 2 hay 3)	Trị số bất kỳ	Điều trị
Không có triệu chứng (Nhóm lâm sàng N)	<b>VÀ</b>	≥ 25 % (Nhóm miễn dịch 1)	Trị số bất kỳ	Đặt vấn đề điều trị <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nồng độ HIV RNA huyết tương cao hơn ở những trẻ nhỏ nhiễm HIV so với các trẻ lớn và người lớn. Do nồng độ HIV RNA nói chung thường cao và chông chéo nhau giữa các trẻ nhỏ có và không có bệnh tiến triển nhanh, nồng độ HIV RNA có thể là khó diễn giải được ở trẻ nhỏ < 12 tháng tuổi.

<sup>2</sup> Vì nhiễm HIV tiến triển nhanh hơn ở trẻ nhỏ so với trẻ lớn hơn và người lớn, một vài chuyên gia muốn điều trị tất cả các trẻ nhỏ nhiễm HIV < 6 tháng hay < 12 tháng tuổi, không kể các thông số lâm sàng, miễn dịch hay virus học.

B. Chỉ định bắt đầu điều trị thuốc kháng retrovirus ở trẻ em ≥ 1 tuổi					
Phân nhóm lâm sàng		Tỷ lệ % CD4		Số lượng bản sao HIV RNA huyết tương	Khuyến cáo
AIDS (C)	<b>HAY</b>	< 15 % (Nhóm miễn dịch 3)		Trị số bất kỳ	Điều trị
Triệu chứng nhẹ-trung bình (A hay B)	<b>HAY</b>	15-25 % <sup>1</sup> (Nhóm miễn dịch 2)	<b>HAY</b>	≥ 100.000 bản sao/ml <sup>2</sup>	Đặt vấn đề điều trị
Không triệu chứng (N)	<b>VÀ</b>	> 25 % (Nhóm miễn dịch 1)	<b>VÀ</b>	< 100.000 bản sao/ml <sup>2</sup>	Nhiều chuyên gia trì hoãn điều trị và theo dõi sát các thông số lâm sàng, miễn dịch, và virus học

<sup>1</sup> Nhiều chuyên gia sẽ bắt đầu điều trị nếu tỷ lệ tế bào CD4 khoảng từ 15 đến 20 %, và trì hoãn điều trị cùng với tăng tần số theo dõi ở trẻ em có tỷ lệ này từ 21 % đến 25 %.

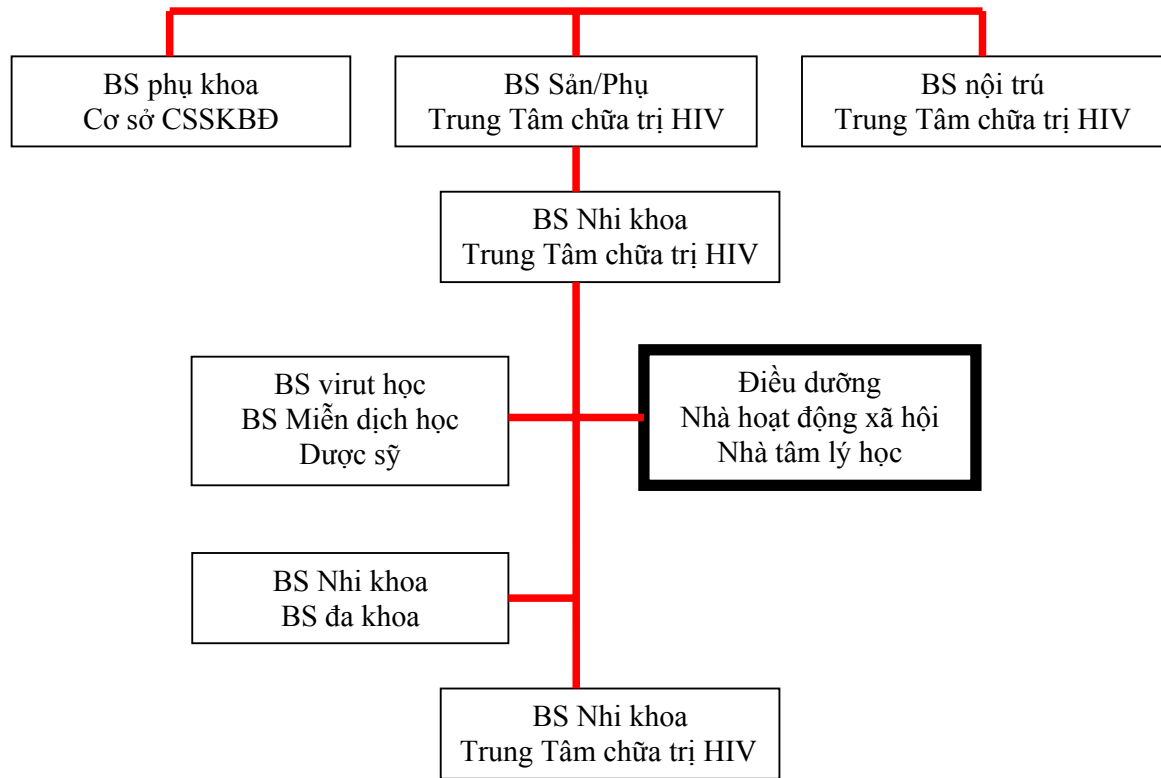
<sup>2</sup> Có nhiều mâu thuẫn giữa các chuyên gia HIV trẻ em về ngưỡng HIV RNA huyết tương cho phép đặt vấn đề điều trị ở trẻ em khi không có bất thường lâm sàng và miễn dịch; vài chuyên gia sẽ đặt vấn đề bắt đầu điều trị ở trẻ em không có triệu chứng nếu nồng độ HIV RNA huyết tương từ 50.000 đến 100.000 bản sao/mL.

## Những quan điểm chung về điều trị trẻ em nhiễm HIV

Điều trị thuốc kháng retrovirus ở trẻ em ngày càng trở nên phức tạp. Điều trị thành công cần đến một tiếp cận đa lĩnh vực đối với trẻ và gia đình của chúng.

Điều trị thuốc kháng retrovirus không thể thành công nếu không có tuân thủ điều trị. Trong thử nghiệm tiến cứu PACTG 377, tuân thủ điều trị được định nghĩa là không bỏ mất một liều thuốc đơn lẻ nào trong 3 ngày sau cùng. Theo định nghĩa này, chỉ có 70% trẻ em được xem là tuân thủ (125 trẻ trong một khoảng thời gian giám sát 48 tuần; Van Dyke 2002). Những số liệu cho thấy rằng động viên trẻ và các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế trong việc điều trị là rất quan trọng. Các phương thức uống thuốc hàng ngày cần được bàn luận một cách chi tiết

và hiệu chỉnh hàng ngày và hàng tuần cho phù hợp với các hoạt động thường quy của gia đình. Cần đặt ra các mục tiêu điều trị rõ ràng, ví dụ như là 90% liều được kê ra. Rất cần có sự giáo dục cho bệnh nhân và người nhà các thông tin về thuốc kháng retrovirus. Đôi lúc cũng cần đưa bệnh nhân vào nhập viện trong một thời gian ngắn ngay khi bắt đầu điều trị để giáo dục người bệnh và đánh giá mức chịu đựng đối với chế độ điều trị. Tuân thủ điều trị là vấn đề đặc biệt cần lưu ý ở các thiếu niên. Ở nhóm tuổi này, tuân thủ đôi lúc cần đến một sự theo dõi chặt chẽ bao gồm những ngành nghề chăm sóc sức khỏe khác như là các nhà tâm lý học và các nhà hoạt động xã hội. Hỗ trợ nhóm cũng rất có lợi đối với người trẻ tuổi. Đôi lúc người ta phải chấp nhận những thời kỳ ngưng thuốc, dù có nguy cơ xấu đối với diễn biến bệnh, ở nhóm bệnh nhân này cho đến khi bản thân các người trẻ tuổi sẵn sàng tự nguyện bắt đầu điều trị lại. Một cách tiếp cận có triển vọng để tăng cường tuân thủ ở trẻ và thiếu niên là viên thuốc ngày 1 lần: trong nghiên cứu PACTG P1021, phác đồ ngày 1 lần gồm Emtricitabine, Didanosine và Efavirenz đã được nghiên cứu > 96 tuần ở 37 trẻ (3-21 tuổi) chưa từng điều trị ARV (McKinney 2007). Phác đồ này đạt tỷ lệ khá cao trẻ có VL dưới ngưỡng phát hiện (70% sau 2 năm), đáng tiếc là không có nhóm chứng, ví dụ nhóm uống ngày 2 lần. Uống thuốc không đủ liều đã được xem là một vấn đề trong thực hành hàng ngày (Menson 2006). Tính liều bằng cân nặng thay vì bằng diện tích bề mặt da (được một số hướng dẫn cũ dùng như cách tính thay thế) có thể dẫn đến thiếu liều thuốc và đơn giản hơn là không hiệu chỉnh liều theo đà phát triển của cơ thể. Điều này nhấn mạnh việc phải theo dõi chặt trẻ nhỏ và trẻ ở tuổi mới biết đi vì chúng lớn rất nhanh, và có thể phải tính lại liều sau mỗi 4-6 tuần. Một số kiểu gen có biểu hiện tăng chuyển hóa NNRTI và PI. Những nồng độ NNRTIs và PIs huyết tương có thể được đo để phát hiện những khác biệt giữa các cá thể về chuyển hóa thuốc, về việc không tuân thủ điều trị nhằm mục đích loại bỏ việc dùng liều quá thấp và ngăn ngừa độc tính.



Hình 2: Chăm sóc đa lĩnh vực đối với trẻ và gia đình bị HIV gây nhiễm

Hiển nhiên là, khám lâm sàng và xét nghiệm đều đặn rất cần để theo dõi điều trị kháng retrovirus ở trẻ bị nhiễm HIV. Chỉ có thầy thuốc nhiều kinh nghiệm chăm sóc trẻ em nhiễm HIV và sử dụng ART (thuốc kháng retrovirus) mới có thể chăm sóc tốt được. Trước khi bắt đầu dùng thuốc hay đổi thuốc, quyết định luôn cần được dựa trên ít nhất 2 mẫu máu xét nghiệm độc lập. Các nhiễm trùng và tiêm phòng có thể ảnh hưởng đến tải lượng virus và số lượng tế bào CD4. Do vậy, người ta khuyến cáo không nên quyết định dựa trên các số liệu thu thập được trong vòng 14 ngày sau nhiễm trùng hay tiêm phòng.

### **Chiến lược**

Hiện nay, không thể điều trị triệt căn HIV với các thuốc hiện có. Ở một vài trẻ, tải lượng virus vẫn duy trì ở dưới mức phát hiện được trong nhiều năm và từ đó không còn tìm được các kháng thể đặc hiệu kháng HIV ở những đứa trẻ này. Ngay cả ở những trẻ này, các thử nghiệm siêu nhạy vẫn có thể tìm thấy HIV (Persaud 2004). Do vậy lợi và hại của điều trị kháng retrovirus cần được cân nhắc ở mỗi đứa trẻ. Ngưng thuốc đột ngột hay tuân thủ điều trị không đầy đủ có thể gây nhiều tác hại hơn là trì hoãn điều trị. Quyết định bắt đầu điều trị kháng



retrovirus có những hậu quả cơ bản đối với trẻ và gia đình. Từ thời điểm này trở đi, trẻ cần dùng thuốc suốt đời. Trong những thử nghiệm có đối chứng người ta chưa thử ứng dụng các thiết kế nghiên cứu gián đoạn điều trị ở lứa tuổi trẻ nhỏ và thiếu niên. Một phân tích hồi cứu của những ca gián đoạn điều trị không định trước ở trẻ em đã cho thấy một sự giảm rõ tỷ lệ tế bào CD4 khoảng 6,6% mỗi năm (Gibb 2004). PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS = Mạng lưới Điều trị AIDS Trẻ em ở Châu Âu) hiện nay đang có một nghiên cứu ngẫu nhiên về gián đoạn ở trẻ theo CD4 (PENTA 11).

Bảng 5 cho thấy quan điểm điều trị hiện nay trong việc chọn phối hợp thuốc kháng retrovirus. Trong nghiên cứu PACTG 338 của Mỹ ở 297 trẻ em, người ta đã chứng minh rằng một phối hợp có PI có hiệu quả hơn một phối hợp 2 thuốc NRTIs. Có vẻ sẽ có ích nếu bắt đầu với một phối hợp bao gồm 2 nhóm thuốc (2 NRTIs + PI hoặc 2 NRTIs + NNRTI), để dành một hoặc hai nhóm thuốc còn lại cho việc đổi thuốc kháng retrovirus trong tương lai. Nếu không đạt được sự ức chế virus hoàn toàn trong điều trị, có lẽ là đang có đề kháng chéo với NNRTIs và PIs. Do vậy, để dành lại các nhóm thuốc có thể sẽ có lợi cho một hiệu quả lâu dài tốt hơn. Người ta vẫn còn tranh cãi liệu có nên điều trị HAART cho mọi trẻ em hay không. Trong nghiên cứu PACTG 256, một tiếp cận điều trị tích cực bao gồm 3 nhóm thuốc (NRTI + NNRTI + PI) dẫn đến một sự giảm tải lượng virus hiệu quả cao và hiệu lực kéo dài (72% bệnh nhân trong 4 năm), nhất là khi bắt đầu điều trị sớm (< 3 tháng) (Luzuriaga 2004). Hơn nữa, trong nghiên cứu CHER của Nam Phi, khi so sánh tác động của điều trị HAART sớm và điều trị muộn ở trẻ nhỏ, người ta thấy tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm điều trị muộn (chưa công bố). Đặc biệt trong bệnh não HIV và tỷ lệ tử vong cao, những kết quả này đều gợi ý nên điều trị HAART cho mọi trẻ em bất kể CD4 là bao nhiêu và bệnh nhi có triệu chứng hay không. Nghiên cứu CHER này cũng đánh giá liệu điều trị sớm như vậy có nên được duy trì kéo dài liên tục cho tới quá 1-2 tuổi hay không.

Do ở châu Âu có quá ít bệnh nhân ở lứa tuổi thơ ấu và thiếu niên, người ta khuyến cáo nên đưa mọi trẻ em được điều trị thuốc kháng retrovirus vào những thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm (ví dụ như PENTA, <http://www.pentatrials.org>, Tel. Dr. Diana Gibb ++ 44 20 7670 4709; Lynda Harper ++ 44 20 7670 4791). Thử nghiệm PENPACT1 với sự tham gia của cả 2 nhóm PENTA và PACTG đã hoàn thành tuyển chọn bệnh nhân và sẽ hoàn thành vào năm 2009 và sẽ trả lời câu hỏi bắt đầu điều trị ở trẻ em với 2 NRTIs + PI hay với 2 NRTIs + NNRTI, cái nào hiệu quả hơn.

<b>Bảng 5. Quan điểm điều trị nhiễm HIV ở trẻ em</b>	
<b>Phác đồ</b>	<b>Khuyến cáo</b>

NRTI* 1 + NRTI 2 + PI** hay NRTI 1 + NRTI 2 + NNRTI***	Tính cả trẻ em vào các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm (ví dụ, PENPACT 1)
* Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: AZT, ddI, 3TC, d4T, ABC, FTC, TDF. ** Protease Inhibitors: NFV, LPV/RTV, ATV, IDV, APV. Ritonavir là thuốc tăng cường thêm. *** Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: NVP, EFV.	

Trong thử nghiệm có đối chứng với giả dược CNA3006 ở Mỹ trên trẻ em đã được điều trị thuốc kháng retrovirus, một phối hợp điều trị 3 NRTIs được chứng minh là có hiệu quả hơn 2 NRTIs (Saez-Llorens 2001). Tuy nhiên, thử nghiệm này được thực hiện trên trẻ em đã được dùng thuốc ART và không phải là chưa bao giờ được điều trị. Các số liệu trên người lớn gợi ý rằng một chiến lược 3 thuốc NRTI kém hiệu quả hơn một trị liệu có một PI hay NNRTI. Cho đến nay chưa có số liệu về trị liệu 3 thuốc NRTI để điều trị ban đầu ở trẻ em

### **Các nhóm thuốc kháng retrovirus**

Trong những chương tiếp sau đây các nhóm thuốc kháng retrovirus khác nhau hiện đang được dùng ở trẻ em được giới thiệu với phần nhấn mạnh cách dùng cho trẻ em và đặc biệt là liều dùng hàng ngày, mối liên quan với thức ăn (trừ phi thuốc được uống không phụ thuộc thức ăn) và các tác dụng phụ. Tất cả các thuốc đều có thể gây buồn nôn, nôn mửa, sốt, đau đầu, tiêu chảy, ban và chán ăn.

#### **Các chất ức chế sao chép ngược dạng nucleos(t)ide (NRTIs)**

NRTIs đã được sử dụng trong điều trị nhiễm HIV ở trẻ em đã hơn 15 năm nay. Phối hợp 2 NRTIs trong thành phần của HAART có hiệu quả và được dung nạp tốt. Các tác dụng nặng thường hiếm nhưng có khả năng gây chết người, như là nhiễm toan lactic và thoái hóa mỡ gan. Những tác dụng phụ khác là rối loạn chức năng thần kinh cơ, bệnh cơ tim, giảm 3 dòng (tế bào máu), viêm tụy và bệnh lý dây thần kinh. Tất cả các tác dụng phụ này có lẽ là có liên quan đến độc tính ty thể gây nên bởi NRTIs. Người ta khuyến không nên dùng các phối hợp sau đây do tính đối kháng dược lý và virus học cũng như tính cộng hưởng gây độc thần kinh: AZT+d4T, ddI+d4T (không phải phối hợp ưu tiên), FTC+3TC. NRTIs ít gây độc ty thể bao gồm 3TC, ABC, FTC và TDF.

**Zidovudine** (ZDV, AZT, Retrovir™) có thể được dùng dưới dạng xirô, viên nhộng, viên nén và dung dịch tiêm hay truyền tĩnh mạch. Liều dùng là 180 mg/m<sup>2</sup> da uống mỗi 12 giờ. Liều tối đa là 300 mg mỗi 12 giờ.

**Lamivudine** (3TC, Epivir™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nén uống. Liều dùng là 4 mg/kg mỗi 12 giờ, liều tối đa là 150 mg mỗi 12 giờ. Ở trẻ lớn hơn và thiếu niên (> 35 kg thể trọng) phối hợp với AZT (Combivir™) hoặc abacavir (Kivexa™/US: Epzicom™)

có thể được sử dụng và nhờ đó giảm bớt lượng viên thuốc hàng ngày. Ở người lớn, 3TC có hoạt tính chống lại virus viêm gan B. Ở trẻ không nhiễm HIV và mắc viêm gan B mạn tính, điều trị lamivudine sớm có thể đạt được chuyển đảo huyết thanh HBe và HBs cao (Choe 2007). Hiện chưa có dữ liệu ở trẻ đồng nhiễm HIV/HBV. Một phác đồ dùng một lần/ngày phối hợp với abacavir đã được chứng minh là cũng hiệu quả tương đương như dùng hai lần/ngày (Bergshoeff, 2005) (Thử nghiệm PENTA 13).

**Didanosine** (ddI, Videx™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nén uống. Liều dùng là 200 mg/m<sup>2</sup> da mỗi 12 giờ, liều tối đa là 400 mg (thể trọng ≥ 60kg) hoặc 250 mg (thể trọng < 60 kg). Thuốc nên được dùng khi đói. Cần chỉnh liều khi phối hợp với TDF.

**Abacavir** (ABC, Ziagen™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nén uống. Liều dùng là 8 mg/kg mỗi 12 giờ, liều tối đa là 300 mg x 2 lần/ngày hoặc 600 mg một lần/ngày. Trong thử nghiệm PENTA 5, phác đồ có ABC+3TC cho thấy có hiệu quả giảm tải lượng virus tốt hơn những phối hợp ABC+AZT hay AZT+3TC. Khả năng có nguy cơ phản ứng quá mẫn chết người. Nếu quá mẫn ABC xảy ra và thuốc được ngưng dùng, thì không nên dùng thuốc trở lại bởi vì, dù là hiếm, tử vong có thể xảy ra ở người lớn nếu tiếp xúc lại với thuốc. HLA B57 có vẻ phối hợp với quá mẫn thuốc và xét nghiệm HLA trước khi bắt đầu dùng ABC có thể có ích, vì đôi lúc ta cần đặt vấn đề dùng một NRTI thay thế ở trẻ HLA B5701 dương tính. Trong thử nghiệm PENTA 15, dược động học, khả năng dùng và chấp nhận được liều thuốc ABC hay ABC phối hợp với 3TC ngày một lần ở trẻ em từ 3 tháng đến 36 tháng tuổi sẽ được lượng giá.

**Emtricitabine** (FTC, Emtriva™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nhộng uống. Liều dùng là 6 mg/kg mỗi ngày. Dùng viên con nhộng thì nồng độ thuốc huyết tương cao hơn 20%. FTC có thể được dùng ngày một lần. Liều tối đa là 200 mg ngày một lần.

**Tenofovir** (TDF, Viread™) chỉ có thuốc viên nén (300 mg). Ở 18 trẻ em và thiếu niên từ 6 đến 16 tuổi, một liều 200 mg/m<sup>2</sup> da ngày ngày một lần được dung nạp tốt (Hazra 2004). TDF nên được uống với thức ăn. Không có thử nghiệm có đối chứng về hiệu quả của thuốc ở trẻ em. TDF được chứng minh là có tác dụng phụ ở thận và xương có thể là rất đáng kể và cần được theo dõi sát. TDF cũng hiệu quả trong điều trị viêm gan B. Ở trẻ đồng nhiễm HIV/HBV, nếu cần điều trị HIV thì nên cân nhắc phác đồ TDF+3TC (Truvada) do cả 2 thuốc này đều có tác dụng với viêm gan B.

**Stavudine** (d4T, Zerit™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nhộng uống. Liều dùng là 1mg/kg mỗi 12 giờ. Liều tối đa là 40 mg mỗi 12 giờ. D4T không được khuyến cáo là thuốc đầu tay do có nguy cơ cao gây teo mỡ (xem bên dưới).

### **Các chất ức chế sao chép ngược non nucleoside (NNRTIs)**

Các thuốc này có rào cản gen học thấp đối với kháng thuốc. Trong vòng một ít tuần lễ sử dụng liều dưới chuẩn hay tuân thủ dùng thuốc kém sẽ có thể dẫn đến các đột biến đề kháng chéo giữa các thuốc cùng nhóm ảnh hưởng đến tất cả các NNRTIs hiện có. NNRTIs có được dưới dạng các chế phẩm dung dịch dễ uống giúp cho trẻ dùng thuốc dễ chịu hơn là các dung dịch PI. Cần lưu ý rằng một liều đơn nevirapine lúc sinh (dùng điều trị dự phòng lây truyền mẹ con) có thể ảnh hưởng tới đáp ứng điều trị sau này nếu NNRTI được dùng trong phác đồ ban đầu cho trẻ (Lockman 2007).

**Efavirenz** (EFV, Sustiva™) có thể được dùng dưới dạng dung dịch và viên nhộng uống. Liều dùng là 200 mg/kg (thể trọng 10-15 kg), 250 mg (15-20 kg), 300 mg (20-25 kg), 350 mg (25-33 kg), 400 mg (33-40 kg), 600 mg (> 40 kg) ngày một lần. Liều tối đa là 600 mg ngày một lần. Nên uống thuốc lúc đói và tránh các bữa ăn nhiều béo. Khi sử dụng dung dịch uống, cần dùng một liều cao hơn liều đối với thuốc con nhộng 20%. Các triệu chứng thần kinh trung ương (ngủ gà, mất ngủ, những giấc mơ bất thường, lú lẫn, suy tư bất thường, mất tập trung, chóng mặt, hay quên, kích động, rối loạn nhân cách, ảo giác, sáng khoái) có vẻ hay gặp ở người lớn hơn trẻ em. Ban ngoài da được quan sát thấy < 10% bệnh nhân. Nó thường hiếm khi nghiêm trọng và thường biến mất sau vài ngày dù vẫn tiếp tục dùng efavirenz. Efavirenz làm tăng lipid máu ở vài bệnh nhân.

**Nevirapine** (NVP, Viramune™) có thể được dùng dưới dạng viên và dung dịch treo. Liều là 150 mg/m<sup>2</sup> da ngày một lần trong 14 ngày, sau đó dùng 150 mg/m<sup>2</sup> mỗi 12 giờ, nếu các xét nghiệm chức năng gan bình thường. Trong một phân tích hồi cứu, cách dùng ngày một lần – 300 mg/m<sup>2</sup> sau tuần thứ 2 – cũng có hiệu quả tương đương với dùng hai lần/ngày (Verweel 2003). Tác dụng phụ hay gặp nhất của nevirapine là ban ngoài da. Ban xuất hiện đến trên 16 % trẻ em ngay trong tuần lễ điều trị đầu tiên và có thể rất nghiêm trọng (8%) và cần phải nhập viện. Các biến chứng chết người (Hội chứng Steven Johnson, hoại tử nhiễm độc thượng bì) thường hiếm gặp. Độc tính gan cũng có thể xảy ra, và các ca chết người cũng đã được báo cáo ở người lớn, nhưng có vẻ là hiếm gặp ở trẻ em.

## **Các chất ức chế Protease (PIs)**

Tất cả các PIs có thể được dùng phối hợp với 2 NRTIs. PIs khác biệt lẫn nhau trong nhóm là do tính chịu đựng thuốc và các tác dụng phụ. Cũng như ở người lớn, rối loạn mỡ máu thường phối hợp với việc sử dụng PIs (Lainka 2002); bao gồm tăng cholesterol toàn phần, tăng triglycerid (TG), và tăng LDL-c và giảm HDL-c. Trong rối loạn phân bố mỡ, có sự mất đi của chất mỡ dưới da (thiếu sản mỡ) và/hoặc là một sự lắng đọng mô mỡ dưới da hay trong các nơi dự trữ nội tạng (quá sản mỡ) bao gồm cả sự tích tụ mỡ vùng sau gáy (“bướu trâu”) và tăng tỷ số vòng eo/hông. Thiếu sản mỡ được thấy rõ khi mô mỡ dưới da mỏng đi ở mặt, móng, và các chi, thường kết hợp với sự nổi lên của các tĩnh mạch nông. Vóc dáng của cơ thể biến đổi từ từ qua nhiều tháng, năm. Người ta không biết chính xác tỷ lệ loạn sản mỡ của trẻ em và không có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng nào cả. Rối loạn phân bố mỡ (lipodystrophy) và rối loạn mỡ máu (dyslipidemia) cùng tồn tại, song mối liên kết giữa chúng không rõ ràng. Những nhóm thuốc khác như NRTIs (ví dụ, d4T) và NNRTIs (efavirenz, không phải nevirapine) cũng có thể có vai trò trong bệnh sinh loạn sản mỡ. Đề kháng insulin là một tác dụng phụ khác, có thể biểu hiện với tăng hay không tăng đường máu khi đói, cùng bệnh đái tháo đường mới biểu hiện hay những đợt bộc phát của bệnh đái đường có trước đó. Thêm vào đó, PIs có thể ảnh hưởng đến mật độ và chuyển hóa các chất khoáng của xương (Mora 2004). Nhìn chung lại, các di chứng của ART chứa PIs đối với sự tăng trưởng và phát triển của trẻ đến nay chưa được biết hết.

**Lopinavir/Ritonavir** (LPV/r, Kaletra™) là một công thức phối hợp lopinavir với ritonavir, trong đó ritonavir giữ vai trò tăng cường dược động học (booster). Có dạng thuốc viên nhộng, viên nén và dung dịch uống. Ở trẻ em đã được hay chưa được điều trị, phối hợp LPV/r và NRTI hay NNRTI có hiệu quả cao (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004). Liều dùng là 230-300 mg/m<sup>2</sup> (đa số các bệnh viện dùng liều cao hơn) hoặc 13 mg/kg lopinavir cộng với 3.25 mg/kg ritonavir hai lần/ngày (thể trọng 7 - < 15 kg), 11 mg/2.75 mg (15-50 kg), 533 mg/133 mg (> 50 kg). Thuốc nên được uống cùng với thức ăn. Liều của LPV/r có thể cần được tăng lên đến 30% khi dùng phối hợp với một NNRTI. Lúc này cần nên có một sự theo dõi nồng độ thuốc điều trị.

**Nelfinavir** (NFV, Viracept™) được dùng dưới dạng viên nén và thuốc bột. Nó được dung nạp tốt ở hầu hết các trẻ em. Liều dùng là 55 mg/kg mỗi 12 giờ, nhưng ở trẻ nhỏ < 3 tháng thì cần đến 75 mg/kg mỗi 12 giờ. Liều tối đa là 1.250 mg mỗi 12 giờ. Một vài trẻ lớn hơn lại cần đến 1.500 mg mỗi 12 giờ, nhiều hơn cả liều người lớn. Trong thử nghiệm PENTA 7 ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi, phối hợp nelfinavir với d4T và ddI được hấp thu rất kém,

nồng độ thuốc trong huyết tương thấp và do đó tác dụng làm giảm tải lượng virus rất kém (Aboulker 2004). Thuốc nên được uống với thức ăn. Tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, nhưng hiếm khi gây ngưng thuốc. Để giúp sử dụng thuốc dễ hơn, viên thuốc có thể được nghiền ra hay hòa tan dễ dàng trong nước. Trong nghiên cứu PENTA 5, nelfinavir dạng bột chỉ được dung nạp kém.

Vào tháng 5/2007, đã xảy ra hiện tượng nhiễm bản NFV với một chất gây ung thư là ethyl mesylate (còn gọi là methane sulfonic acid ethylester) và chất này đã được tìm thấy trong một số lô sản phẩm nelfinavir được sản xuất ở châu Âu. Bệnh nhi đã được chuyển sang thuốc khác hoặc dùng NFV nhập từ Mỹ. Các hệ thống quản lý ca bệnh ở châu Âu đã tiến hành theo dõi những trẻ được điều trị NFV hoặc phơi nhiễm với NFV từ khi là bào thai để xem liệu có tác dụng phụ nào xảy ra hay không.

**Amprenavir** (APV, Agenerase™) được khuyến cáo không dùng cho trẻ em < 4 tuổi. Có dạng thuốc viên nhộng và dung dịch uống. Liều thuốc viên nhộng là 22 mg/kg mỗi 12 giờ, với dung dịch uống là 22,5 mg/kg mỗi 12 giờ. Liều tối đa là 1.200 mg mỗi 12 giờ. Liều amprenavir nên được tăng 30% khi phối hợp với NNRTI. Ở 5 trẻ được điều trị trước đó rất tích cực, amprenavir phối hợp với delavirdine tỏ ra rất có hiệu quả (Engelhorn 2004). Những tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy và đau đầu. Thuốc tiền thân của amprenavir là fosamprenavir, hiện đang được dùng trong điều trị kháng retrovirus ở người lớn với liều 1.400 mg hai lần/ngày (không có ritonavir) hay 1.400 mg + ritonavir 200 mg ngày một lần. Thuốc nên được uống với thức ăn. Không có liều riêng cho trẻ em. Thuốc hiện đang được nghiên cứu sử dụng cho trẻ em nhiễm HIV. Hiện nay fosamprenavir thường được dùng với ritonavir để tăng nồng độ thuốc trong máu.

**Ritonavir** (RTV, Norvir™) có dạng dung dịch uống hay viên nhộng. Tuy nhiên, đa số trẻ không chịu được vị của dung dịch uống. Liều dùng là 350-400 mg/m<sup>2</sup> mỗi 12 giờ, liều tối đa là 600 mg mỗi 12 giờ. Nên dùng thuốc với thức ăn. Ngày nay, ritonavir hầu như chỉ được dùng làm thuốc tăng cường cho các thuốc ức chế protease khác, và trong mục đích này, liều dùng là 75 mg/m<sup>2</sup> mỗi 12 giờ.

**Indinavir** (IDV, Crixivan™) có dạng thuốc viên nhộng. Liều dùng là 500 mg/m<sup>2</sup> mỗi 12 giờ phối hợp với ritonavir 750 mg/m<sup>2</sup> mỗi 12 giờ. Nên dùng thuốc lúc đói bụng. Tác dụng phụ bao gồm sỏi thận, nhất là khi có nồng độ thuốc cao trong huyết tương.

**Saquinavir** (SQV, Invirase™ viên nang cứng hoặc Fortovase™ viên nang mềm). Không biết liều ở trẻ em. Có rất ít kinh nghiệm với liều 50 mg/kg mỗi 12 giờ. Saquinavir chỉ nên được dùng phối hợp với ritonavir do sinh khả dụng của thuốc kém. Nên uống thuốc với thức ăn.

**Atazanavir** (ATV, Reyataz™) có dạng thuốc viên nhộng. Nên dùng thuốc với thức ăn. Atazanavir có khả năng là một thuốc rất quan trọng dùng cho trẻ em trong tương lai, do chỉ cần dùng ngày một lần và tần suất gây rối loạn mỡ máu thấp. Hiện nay, chưa có liều cho trẻ em được chứng nhận. Các nghiên cứu pha I và pha II đang được tiến hành. Một vài bệnh nhân bị vàng da. Với sự tăng cường bởi ritonavir người ta thường đạt được những nồng độ thuốc ATV cao hơn.

**Tipranavir** (TPV, Aptivus™) có dạng viên nang mềm 250 mg. Thuốc nên được uống với thức ăn. Hiện nay, chưa có liều cho trẻ em được chứng nhận và thuốc thường có độc tính gan đáng kể ở người lớn. Các nghiên cứu pha I và pha II đang được tiến hành ở trẻ em.

### **Các chất ức chế gắn kết (Fusion inhibitors = FIs)**

Các chất ức chế gắn kết ngăn cản virus gắn vào màng tế bào. Ở người lớn, các nghiên cứu ngẫu nhiên đã chứng minh tác dụng của T-20 (thuốc đầu tiên của nhóm này) trong các phác đồ điều trị được đề dành phòng kháng thuốc.

**Enfuvirtide** (T-20, Fuzeon™) có thể được sử dụng ở trẻ em > 6 tuổi. Thuốc được tiêm dưới da với liều 2 mg/kg mỗi 12 giờ. Một nghiên cứu với 14 trẻ em cho thấy không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào, nhưng sau thời gian điều trị 2 năm chỉ còn 6 trên 14 trẻ còn duy trì việc điều trị này (Church 2004). Lý do bỏ điều trị là không thích tiêm thuốc, các phản ứng tại chỗ tiêm, giảm tải lượng virus không tốt, giảm tiểu cầu và phù. Không có các thử nghiệm có đối chứng về việc sử dụng T-20 ở trẻ em.

### **Tương tác thuốc**

Có rất nhiều tương tác, có thể khiến việc điều trị kháng retrovirus thêm rắc rối khi dùng chung với các thuốc khác. Đặc biệt là điều trị bệnh lao và nhiễm mycobacterium không điển hình có thể tương tác với ART, do đó cần phải tính đến việc theo dõi sát và hỏi ý kiến chuyên gia.

### **Theo dõi hiệu quả điều trị và thất bại điều trị**

Một đáp ứng điều trị tốt được ghi nhận bằng một sự ức chế lâu dài tải lượng virus dưới mức phát hiện. Không phải tất cả trẻ em đều đạt được sự ức chế virus hoàn toàn, và kháng thuốc là không hiếm do áp lực chọn lọc của đáp ứng miễn dịch kháng HIV cũng như trị liệu kháng

retrovirus. Hiện nay chưa có định nghĩa thường dùng cho thất bại điều trị ở trẻ em điều trị với thuốc kháng retrovirus. Do vậy, người ta cũng không chắc chắn được khi nào cần thay đổi điều trị kháng retrovirus. Trong nghiên cứu PENPACT 1, câu hỏi quan trọng này được hướng tới: trẻ em được chọn ngẫu nhiên để thay đổi một điều trị đang bị thất bại ở những mức tải lượng virus thấp hay cao ( $> 1.000$  hay  $> 3.000$  bản sao/ml). Bằng một cách khác, thất bại điều trị có thể được định nghĩa bằng một sự giảm số lượng tế bào CD4, ví dụ như một số lượng tuyệt đối tế bào CD4 giảm ít nhất là một phần ba trong vòng ít hơn 6 tháng. Ở trẻ em có các tỷ lệ tế bào CD4 tương đối thấp khoảng  $< 15\%$ , thì giảm  $> 5\%$  cũng đã có thể là đáng kể để định ra thất bại điều trị. Việc sử dụng các tiêu chuẩn lâm sàng, như là độc tính của thuốc, một sự tiến triển của bệnh trong phân nhóm CDC, một sự gia tăng tính nhạy cảm với bệnh nhiễm trùng, bệnh não và chậm lớn, tất cả đều có thể chỉ điểm về thất bại điều trị.

Nhiều trẻ em với sự hỗ trợ đa ngành hiện có thể duy trì được sự ức chế virus lâu dài ( $> 5$  năm) với phác đồ bậc 1, và kéo dài việc điều trị với thuốc hàng đầu này càng lâu càng tốt. Thật vậy là qua ít năm gần đây khi mà nhiều phương án điều trị cho trẻ em được đưa ra thì việc điều trị thành công ngày càng nhiều. Nguyên nhân hay gặp nhất của thất bại điều trị là tuân thủ điều trị kém, có thể lên 25- 30% số trẻ. Lượng giá sự tuân thủ điều trị thường là khó vì các bảng câu hỏi có thể là không thích hợp. Xác định nồng độ thuốc trong huyết tương và các xét nghiệm kháng thuốc (ví dụ như tái xuất hiện týp hoang dại) là những phương án khác giúp đánh giá tuân thủ điều trị và theo dõi điều trị thuốc kháng retrovirus tốt hơn.

### ***Thay đổi điều trị***

Không có các số liệu chính thống về thay đổi điều trị ở trẻ nhiễm HIV khi nào và như thế nào. Mức ức chế tải lượng virus có thể đạt đến bằng phác đồ bậc hai hay bậc ba tùy thuộc vào trị liệu trước đó và tình trạng kháng thuốc. Điều trị trước càng tích cực và càng dài thì càng dễ dàng có được tải lượng virus giảm thấp. Khi bắt đầu sử dụng một phối hợp thuốc kháng retrovirus mới, tuổi của đứa trẻ, tính thích hợp của các chế phẩm có được (ví dụ, dung dịch uống cho trẻ em), các tác dụng phụ và tương tác với thuốc khác, tất cả đều phải được tính đến. Hiện nay, chưa rõ là rối loạn mỡ máu và loạn sản mỡ có thể bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi từ một phác đồ có PI thành một phác đồ HAART có NNRTI hay không (McComsey 3003). Ở người lớn, các thử nghiệm ngẫu nhiên và tiến cứu đã chứng minh rằng một sự thay đổi điều trị kháng retrovirus được hướng dẫn bởi các xét nghiệm kháng thuốc thường có một đáp ứng tốt hơn. Có một nghiên cứu tiến cứu nhỏ hơn ở trẻ em (Englund 2004). Thông thường, phác đồ điều trị ban đầu có một trụ cột là 2 NRTI (ví dụ, AZT+3TC hay ABC+3TC). Khi thay đổi điều trị, đưa vào sử dụng một trụ cột với 2 NRTIs mới và một nhóm thuốc mới



vào trong phối hợp điều trị sẽ rất là hữu ích. Một trị liệu HAART “siêu lớn” (mega-HAART) phối hợp 5 đến 6 thuốc kháng retrovirus chưa được chính thức nghiên cứu trên trẻ em. Ở những ca bệnh đơn lẻ, có thể có ích khi đưa vào sử dụng đến 5 thuốc nếu bị thất bại điều trị dù đã dùng nhiều loại phác đồ thuốc khác nhau.

### ***Điều trị hỗ trợ và dự phòng***

Các bệnh nhiễm trùng cơ hội đã trở nên hiếm gặp ở những trẻ bị nhiễm HIV chu sinh đã trải nghiệm qua hội chứng phục hồi miễn dịch với HAART. Ở đa số các trẻ nhiễm HIV này nhiễm trùng hô hấp và nhiễm trùng khác không nhiều hơn so với trẻ khỏe mạnh. Thậm chí trẻ nhiễm HIV được điều trị với HAART và ổn định về mặt lâm sàng còn có thể được tiêm vaccin thủy đậu dạng virus sống và cho một đáp ứng đặc hiệu rõ rệt, và đây là một dấu hiệu đầy ấn tượng về phục hồi miễn dịch thành công (Armeninan, 2006). Ở phần lớn những trẻ này, người ta không còn cần điều trị globulin miễn dịch tĩnh mạch và dự phòng PCP nữa (Nachman 2005b).

Tuy nhiên, vẫn còn đó những bệnh nhiễm trùng nguy hiểm và tử vong do HIV, nếu nhiễm trùng HIV chu sinh không được nhận biết hoặc HAART chưa đem lại sự phục hồi miễn dịch. Các nhiễm trùng đó ở người lớn được mô tả ở những chương khác trong cuốn sách này. Một hướng dẫn chi tiết và rất tốt về điều trị trẻ em có bệnh nhiễm trùng cơ hội được tìm thấy ở <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm>.

### ***Kết luận***

Về nhiều mặt, nhiễm HIV ở trẻ em khác với nhiễm HIV ở người lớn. Sự tăng trưởng và phát triển liên tục ở trẻ em, động học của virus ở trẻ và hệ thống miễn dịch chưa trưởng thành của chúng đem lại một đáp ứng đối với HIV khác biệt so với người lớn. Điều này có những hệ quả quan trọng đối với việc chẩn đoán và điều trị HIV ở trẻ em. Mục đích của điều trị là đạt đến hiệu quả tối đa và tránh được các tác dụng phụ lâu dài. Thành công lâu bền của điều trị nhiễm trùng HIV ở trẻ em có thể đạt được với:

- một sự tiếp cận đa ngành;
- các phác đồ điều trị chuẩn;
- sự tham gia trong các thử nghiệm đa trung tâm;
- phát triển các thuốc mới và chiến lược mới cho trẻ em.

Ở những nước đã phát triển, bệnh cảnh lâm sàng hiện nay của nhiễm HIV ở trẻ em đã thay đổi từ một bệnh mạn tính thường gây chết người thành một bệnh có thể chữa được. Hình ảnh này hoàn toàn trái ngược ở các nước đang phát triển, ở đó đa số trẻ em không tiếp cận được với HAART (Prendergast 2007). Theo WHO, 380.000 trẻ em chết vì nhiễm HIV hay các di chứng của bệnh trong năm 2006, dù đây là một bệnh có thể điều trị và quan trọng hơn là dự phòng được.

## 12. Các nhiễm trùng cơ hội (NTCH)

*Christian Hoffmann*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **NTCH trong kỷ nguyên HAART**

Ở các nước phát triển phương Tây, rất nhiều NTCH nay đã rất hiếm. Điều này rất đúng với các bệnh gặp khi suy giảm miễn dịch nặng như CMV và MAC. Tỷ lệ mới mắc các NTCH đó đã giảm chỉ còn 1/10 so với tỷ lệ trước khi có HAART. Tuy nhiên, HAART không chỉ làm giảm tỷ lệ mắc, nó còn làm thay đổi diễn biến của các NTCH. Nếu như trước đây thời gian sống sau khi có bệnh chỉ điểm AIDS đầu tiên rất ít khi quá 3 năm thì nay rất nhiều bệnh nhân đã sống tới 10 năm hoặc hơn. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy: tỷ lệ sống trên 5 năm sau khi mắc toxoplasma não là 8% vào năm 1990-1993, tăng lên 29% năm 1994-1996 và 78% từ 1997 (Hoffmann 2007).

Trên một nửa số bệnh nhân mắc AIDS hiện nay đều là những người không biết mình nhiễm HIV. Do nhiều lý do, số bệnh nhân còn lại không được điều trị ARV cho tới khi được chẩn đoán AIDS. Các bệnh nhân đó thường đến muộn với các bệnh lý nặng nề. AIDS vẫn đe dọa tính mạng và PCP không hề bớt nặng nề cho dù đã có những tiến bộ về thời gian sống sót. Hiểm họa vẫn còn đó. Vì vậy, mỗi bác sỹ HIV cần làm quen với chẩn đoán và điều trị các NTCH.

Mặc dù đã có những tiến bộ trong những năm gần đây, vẫn còn nhiều vấn đề chưa được giải quyết. Hiện vẫn chưa có phương pháp điều trị thỏa đáng cho các bệnh như PML (bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển) hay cryptosporidiosis, và kháng thuốc sẽ ngày càng nghiêm trọng đối với các bệnh nhiễm trùng khác. HAART không phải lúc nào cũng cải thiện tình trạng ngay lập tức mà thậm chí còn làm mọi việc thêm phức tạp do diễn biến không điển hình của bệnh khi có HAART cũng như do phục hồi miễn dịch. Do đó chúng tôi đã thêm vào chương này một phần riêng về hội chứng phục hồi miễn dịch (IRIS). Hiện vẫn chưa có các hướng dẫn dự phòng NTCH ở nhiều nước, và khuyến cáo của Hoa Kỳ 12/2004 (Benson 2004) không phải lúc nào cũng áp dụng được cho các quốc gia khác do tỷ lệ nhiễm khác nhau. Ngoài ra, gần như mọi dạng điều trị dự phòng hoặc điều trị duy trì đều có thể được ngừng khi đã đạt được phục hồi miễn dịch ở mức nhất định.

Ở nhiều nơi, các vấn đề về chẩn đoán các NTCH vẫn luôn xảy ra, trừ những trung tâm HIV lớn, nơi mà các bác sỹ phòng xét nghiệm và giải phẫu bệnh học đều “tinh nguyện” làm việc với HIV và các biến chứng của nó. Những người không nắm rõ các mầm bệnh sẽ không phát

hiện được chúng! Do đó, chúng tôi khuyến cáo mọi bệnh phẩm cần được gửi đến những phòng xét nghiệm chuyên sâu. Cũng có thể tìm lời khuyên từ những bác sỹ chuyên khoa hoặc các trung tâm chuyên sâu về HIV.

Nguyên tắc quan trọng nhất áp dụng đối với hầu hết các NTCH: tình trạng miễn dịch của bệnh nhân càng tồi, càng phải áp dụng sớm các biện pháp chẩn đoán xâm nhập! Mục đích chính là không ngại ngần áp dụng các xét nghiệm chẩn đoán kể cả trường hợp các xét nghiệm đó có cách thực hiện không được dễ chịu. Nếu lần đầu không tìm được gì, có thể lặp lại xét nghiệm. Cần điều trị càng sớm càng tốt.

Nguyên tắc thứ hai: trong rất nhiều trường hợp, có thể loại trừ một số NTCH nếu biết tình trạng miễn dịch và tải lượng virus. Ví thế biết tình trạng miễn dịch hiện tại của bệnh nhân là rất quan trọng! Bảng 1 trình bày các ngưỡng của CD4 mà nếu dưới ngưỡng đó có thể gặp một số nhiễm trùng nhất định. Các NTCH xảy ra trên giá trị ngưỡng thường là ngoại lệ.

<b>Bảng 1. Các ngưỡng CD4 quan trọng mà trên ngưỡng đó một số bệnh chỉ điểm AIDS khó xảy ra. Các giá trị CD4 này chỉ để tham khảo; luôn có ngoại lệ</b>	
Không có ngưỡng	Kaposi's sarcoma, lao phổi, HZV, viêm phổi vi khuẩn, u lympho
< 250/ $\mu$ l	PCP, candida thực quản, PML, HSV
< 100/ $\mu$ l	Toxoplasma não, bệnh não HIV, Cryptococcus, lao kê
< 50/ $\mu$ l	Viêm võng mạc CMV, mycobacteria không điển hình

Nguyên tắc thứ ba: nếu bệnh nhân chưa điều trị ARV, cần bắt đầu điều trị ARV càng sớm càng tốt khi đang có NTCH. Phục hồi miễn dịch là biện pháp tốt nhất để dự phòng tái phát và tránh các NTCH mới. Tuy nhiên, thời điểm tối ưu để bắt đầu HAART hiện còn chưa rõ.

Trong nhiều trường hợp nên đợi một vài ngày hoặc thậm chí một vài tuần để điều trị NTCH vốn dùng các thuốc có thể gây độc và có các tương tác không có lợi. Điều này áp dụng cho PCP, viêm võng mạc CMV hoặc toxoplasma. Mặt khác, không có lý do gì để trì hoãn HAART khi điều trị candida thực quản hay herpes. Đối với một số NTCH như PML hay cryptosporidiosis (vốn không có điều trị đặc hiệu), HAART là hy vọng duy nhất. Trong các trường hợp này, không nên phí thời gian.

Các phần dưới đây chủ yếu là tổng quan về các NTCH và không bao gồm các trường hợp hiếm. Các tài liệu tham khảo chủ yếu là các bài tổng quan hay và các nghiên cứu có đối chứng.

## Tài liệu tham khảo

1. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112. <http://amedeo.com/lit.php?id=15841069>
2. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386808>
3. Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007, in press.
4. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998, Suppl A:S157-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=9632998>
5. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. *MMWR* 2002, 51(RR-8):1-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12081007>
6. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
7. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10605973>
8. Lundgren J, Masur H. New approaches to managing opportunistic infections. *AIDS* 1999, 13 Suppl A:S227-34.
9. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13:1687-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
10. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.

## **Viêm phổi *Pneumocystis* (PCP)**

PCP vẫn là một trong những NTCH hay gặp nhất. Dạng viêm phổi kẽ này do các pneumocyst gây nên và trong những năm đầu của đại dịch AIDS, phần lớn bệnh nhân đều tử vong. Trong 20 năm qua, đã có những tiến bộ rõ rệt về kiến thức liên quan tới mầm bệnh này, đặc biệt là qua phân tích DNA (xem kỹ hơn ở Thomas 2004). Mặc dù *Pneumocystis* trước đây được phân loại là đơn bào, từ năm 1988 nó được xác định lại là một loại nấm (Edman 1988). Vào những năm 1990 người ta thấy mỗi vật chủ (cho dù là chuột, khỉ hay người) đều có những pneumocyst đặc hiệu riêng. Dạng *Pneumocystis carinii* được Antonio Carini (người Ý) mô tả năm 1910 thực ra không gây bệnh trên người mà chỉ trên chuột. Loại *Pneumocystis* gây bệnh trên người là *Pneumocystis jiroveci* (theo tên của tác giả Otto Jirovec), không phải *P. carinii* – và từ “*carnii*” đã được bỏ ra khỏi tên của loại viêm phổi này, mặc dù dạng viết tắt thì không hề thay đổi (Stringer 2002).

Phần lớn các bệnh nhân được chẩn đoán PCP đều là các bệnh nhân chưa được điều trị ARV và rất nhiều không biết họ nhiễm HIV (hoặc không muốn biết). PCP là một bệnh nguy hiểm tới tính mạng và cần được điều trị bởi một chuyên gia về HIV. Thường phải cần đến thông khí nhân tạo và tỷ lệ tử vong còn cao. Các bệnh nhân nhiều tuổi có tỷ lệ tử vong đặc biệt cao (Benfield 2001). Từ khi có điều trị dự phòng và HAART, tái phát đã trở nên hiếm hơn so với trước đây. Sẹo tổ chức có thể dẫn đến tràn khí màng phổi tái phát. PCP cũng có thể xảy ra (hiếm) dưới dạng hội chứng phục hồi miễn dịch (xem dưới).

Nhiễm *Pneumocystis* ngoài phổi rất hiếm. Dù bệnh có thể gặp ở mọi cơ quan (thận, khoang bụng, màng não, xương, tai giữa) nhưng gan vẫn là nơi được ưa thích. Các ca lan tỏa cũng đã được mô tả, nhưng chủ yếu chỉ được chẩn đoán sau tử vong.

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Tam chứng của PCP bao gồm: ho khan, sốt nhẹ và khó thở từ từ tăng dần và khi gắng sức (hỏi cụ thể bệnh nhân, đếm nhịp thở). Diễn biến điển hình kiểu bán cấp. Đặc điểm này cho phép phân biệt với viêm phổi vi khuẩn (ho có đờm, sốt cao, đau, ít khó thở). Thường có nấm họng kèm theo, sút vài kg trong một vài tuần. Các triệu chứng thậm chí còn thâm lặng hơn ở những ca dự phòng không đầy đủ (hiếm).

Thường phải mất hàng tuần hoặc thậm chí hàng tháng cho tới thời điểm chẩn đoán được PCP. Điều quan trọng cần lưu ý là biểu hiện mất bù – như mọi viêm phổi kẽ - xuất hiện nhanh hơn chúng ta nghĩ rất nhiều. Không hiếm trường hợp bệnh nhân phải đột ngột cần thở máy sau hàng tuần điều trị kháng sinh (thậm chí các kháng sinh phổ rộng cũng không có tác dụng)

được các bác sĩ chăm sóc ban đầu kê đơn. Một bệnh nhân khó thở rõ khi gắng sức hoặc khó thở khi nghỉ ngơi cần phải được nhập viện ngay lập tức!

### **Chẩn đoán**

Nếu có nghi ngờ PCP trên lâm sàng, sau khi khám thực thể (nhịp thở? Thường nghe phổi không phát hiện gì, nhưng để ý xem có nấc hợng hay không) cần chụp X quang ngay và nếu được thì cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT). Phim X quang thường cho hình ảnh điển hình của thâm nhiễm kẽ dạng cánh bướm (quanh rốn phổi). Trong giai đoạn sớm, chủ yếu tổn thương ở vùng phổi giữa và dưới. Các thay đổi lan tỏa sẽ rõ hơn trên HRCT. Một phim CT cũng có thể giúp phân biệt với các nhiễm trùng khác ở phổi (Hidalgo 2003).

Tuy nhiên, nếu trên CT không có tổn thương gì (đôi khi cũng xảy ra), vẫn có thể phải điều trị sớm cho dù không chẩn đoán chắc chắn – đặc biệt khi có tam chứng của PCP, CD4 thấp và không được điều trị dự phòng. Gần như luôn có suy hô hấp và cần kháng định bằng khí máu. LDH thường tăng nhưng ít giá trị trong diễn biến của bệnh. LDH cao là dấu hiệu không tốt và thể hiện (cho dù không chính xác) độ nặng của PCP. Ngược lại, CRP thường bình thường chứng tỏ không có nhiễm trùng nào khác kèm theo.

Các mẫu đờm nói chung không có ứng dụng gì (Cruciani 2002), do đó cần dịch rửa phế nang (BAL). Việc này có thể phát hiện pneumocyst thậm chí sau vài ngày điều trị; do đó không nhất thiết phải đợi BAL mới điều trị. Tuy nhiên, pneumocystis có thể bị bỏ sót khi xét nghiệm, do đó nên có thêm các bệnh phẩm gửi đến các phòng xét nghiệm có kinh nghiệm. Cần yêu cầu rõ ràng là tìm PCP. Thực hiện BAL càng sớm càng tốt cũng cho phép chẩn đoán các nhiễm trùng đồng thời khác (CMV, phế cầu). Cần lưu ý là tình trạng suy hô hấp có thể tồi đi do BAL. Cần theo dõi công thức máu, transaminase và chức năng thận trong quá trình điều trị và cần xác định các giá trị ban đầu.

Các cách chẩn đoán khác bao gồm xét nghiệm kháng thể (Bishop 2003) và định lượng S-adenosylmethionine, một chất mà pneumocyst cần đến nhưng không thể tạo ra. S-adenosylmethionine giảm rõ ở các bệnh nhân PCP (Skelly 2003). Hiện còn chưa rõ liệu các xét nghiệm đó có được áp dụng thường quy trong tương lai hay không. Chúng giúp bệnh nhân tránh được soi phế quản.

## Điều trị

### *Đại cương*

Cần điều trị ngay nếu có nghi ngờ trên lâm sàng. Trong các ca PCP nhẹ (khí máu:  $PO_2 > 70-80$  mm Hg), có thể điều trị ngoại trú; thậm chí có thể dùng thuốc dạng uống trong các thể nhẹ. Có thể phối hợp với chăm sóc điều dưỡng HIV. Nếu không theo dõi được, nếu suy hô hấp xảy ra, và trong các ca khó thở, cần nhập viện ngay. Nếu phải thở máy thì tiên lượng bệnh nhân sẽ tồi. Thông khí không xâm nhập (như CPAP) có thể giúp ích nếu dùng trong giai đoạn sớm. Việc này giúp phòng được tràn khí màng phổi (Confalonieri 2002).

Người ta thường trì hoãn HAART ở bệnh nhân chưa từng điều trị ART cho tới khi PCP đã thoái lui. Ở các nước khác, thường điều trị cùng lúc. Chưa thể có khuyến cáo chung tính tới thời điểm hiện tại. Một nghiên cứu hồi cứu gần đây cho thấy tỷ lệ sống sót được cải thiện ở bệnh nhân điều trị HAART khi còn nằm viện (Morris 2003). Nhược điểm của cách tiếp cận này là tăng độc tính và dị ứng khiến có thể phải ngừng điều trị cả PCP và HIV (Watson 2002).

### *Thuốc*

Điều trị đợt bệnh cấp tính cần 21 ngày. Thuốc ưu tiên hàng đầu là co-trimoxazole. Liều 960 mg ngày 3 lần chỉ áp dụng cho các ca nhẹ. Tuy nhiên, liều cao như vậy cũng có tính dung nạp đường tiêu hóa kém hơn. Mọi ca nặng cần được điều trị đường tĩnh mạch và cần nhập viện. Do khả năng lâm sàng tồi đi do hiện tượng giải phóng nhiều pneumocyst vào phế nang, cần uống 20-40 mg prednisone ngày 2 lần cùng với điều trị PCP trong 5-10 ngày. Không nên do dự điều trị steroid đặc biệt khi khí máu tồi đi. Tỷ lệ tử vong đã giảm một nửa ở bệnh nhân PCP nặng và ít bệnh nhân phải đặt ống nội khí quản hơn (Briel 2006). Tình trạng lâm sàng tồi đi trong tuần đầu không phải là hiếm gặp. Cần đánh giá lại sau 1 tuần và phải loại trừ các đồng nhiễm như CMV.

Khi dùng co-trimoxazole liều cao cần theo dõi công thức máu, điện giải, chức năng thận và transaminase ít nhất 3 lần/tuần. Ngoài các vấn đề về độc tính tủy xương, gan và thận, còn một tác dụng phụ nữa là phát ban (thường từ giữa tuần thứ 2) kèm theo sốt. Cần khám bệnh nhân hàng ngày để phát hiện ban. Nếu có phát ban, có thể ngừng thuốc trong 1-2 ngày, sau đó dùng liều giảm  $\frac{1}{2}$  kèm theo kháng histamine và steroid. Nếu không được, cần ngừng co-trimoxazole và thay bằng thuốc khác.

Mọi thuốc thay thế cho co-trimoxazole đều không hiệu quả bằng. Trong các trường hợp không dung nạp hoặc tiền sử dị ứng sulfonamide, thuốc lựa chọn thứ hai là pentamidine tĩnh

mạch. Liều tấn công trong vòng vài ngày đầu (200-300 mg trong 500 ml 5 % glucose hoặc 0.9 % NaCl), và giảm nửa liều từ ngày thứ 6. Thuốc này rất độc do đó chúng tôi đã không dùng trong nhiều năm nay. Thuốc có thể gây rối loạn điện giải nặng nề và rối loạn đường máu (tăng hoặc giảm đường máu), cũng như gây viêm tụy, loạn nhịp tim và suy thận. Cần theo dõi đường máu, điện giải và chức năng thận hàng ngày.

Đối với các ca PCP nhẹ, có thể điều trị bằng pentamidine khí dung (300-600 mg/ngày trong 3 tuần) (Arasteh 1990, Montgomery 1995). Tuy nhiên kết quả không thực sự khả quan (Conte 1990, Soo 1990), và khuyến cáo hiện hành của Hoa Kỳ khuyến không nên dùng trong điều trị cấp tính (Benson 2004). Ngoài pentamidine, điều trị bằng atovaquone huyền dịch (tốt hơn dạng viên nén dùng trước kia) hoặc phối hợp clindamycin và primaquine đều có thể dùng. Tuy nhiên, số liệu về các liệu pháp đó mới chỉ dừng ở các ca nhẹ hoặc trung bình (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Primaquine hiện không còn được cấp phép ở nhiều nước cho dù các công ty dược quốc tế có thể cung cấp. Phân tích các nghiên cứu về phác đồ thay thế điều trị PCP cho thấy clindamycin+primaquine là phối hợp tốt nhất, nhưng cỡ mẫu của các nhóm đều nhỏ (Benfield 2006).

Trong những năm gần đây, chúng tôi đã dùng nhiều phác đồ thay thế đó (pentamidine tĩnh mạch, atovaquone, clindamycin, primaquine) chỉ cho một số ca ngoại lệ. Thay vào đó, chúng tôi cố gắng điều trị co-trimoxazole liều cao càng lâu càng tốt. Khởi đầu 10 ngày là hoàn toàn có thể được ở mọi bệnh nhân và sau đó thì phần lớn đều đã tốt lên. Nếu phát ban hoặc độc tính khiến phải ngừng co-trimoxazole giữa ngày 10 và 14, có thể khí dung pentamidine trong tuần thứ 3 và tuần cuối. Do cách này không gây độc, có thể bắt đầu HAART. Tuy nhiên, các nghiên cứu về chiến lược này chưa được công bố.

### **Dự phòng**

Bệnh nhân có CD4 dưới 200 (< 14% tổng lượng lympho) đều có nguy cơ: trên ngưỡng đó, rất hiếm xảy ra PCP. Vì thế, các bệnh nhân này cần được điều trị dự phòng, tốt nhất là bằng co-trimoxazole. Liều dùng hàng ngày có thể hiệu quả hơn chút ít so với liều dùng tuần 3 lần (El Sadr 1999). Tăng liều dần trong vòng 14 ngày đầu được coi là dự phòng được phản ứng dị ứng, nhưng lại phức tạp (Para 2000).

Trong trường hợp dị ứng nhẹ hoặc vừa với co-trimoxazole, có thể thử giải mẫn cảm (Leoung 2001). Mặc dù dapsone và pentamidine có hiệu quả tương đương (Bozzette 1995, Bucher 1997), co-trimoxazole vẫn tốt hơn do còn dự phòng được các nhiễm trùng khác như viêm



ruột, viêm xoang và viêm phổi (DiRienzo 2002). Quan trọng hơn, co-trimoxazole còn bảo vệ tránh toxoplasma não.

Huyền dịch co-trimoxazole cho trẻ em có thể được dùng để giải mẫn cảm bằng cách tăng liều dần trong vòng 6 ngày từ 12.5, 25, 37.5, 50 và 75 đến 100 % liều 1 viên nén 480 mg. Trong một nghiên cứu trên 200 bệnh nhân, chưa có ca dị ứng nặng nào xảy ra, và sốt và đau đầu cũng giảm đi. Khoảng ¾ số bệnh nhân sau đó có thể dung nạp được co-trimoxazole. Tuy nhiên chỉ nên dùng lại co-trimoxazole sau 8 tuần (Leoung 2001).

Khí dung pentamidine hàng tháng là một cách thay thế. Bệnh nhân có thể ho, xuất hiện cơn hen (hiếm) và tràn khí màng phổi (rất hiếm). Nên dùng một hệ thống khí dung phù hợp sau khi đã sử dụng thuốc kích thích beta giao cảm để làm giãn phế quản (ví dụ Respigard II™). Liều ban đầu (300 mg ngày 3 lần trong 5 ngày) trước đây vốn được dùng này không còn được áp dụng rộng rãi nữa. Đối với các bệnh nhân có bệnh phổi nặng, khí dung có lẽ ít hiệu quả hơn.

Các biện pháp khác đều có vấn đề. Dapsone dung nạp đường tiêu hóa kém, gây độc tủy xương và thường gây tăng LDH. Do đó LDH, một chỉ số chẩn đoán quan trọng, sẽ không ứng dụng được khi điều trị dapsone (Ioannidis 1996). Atovaquone có hiệu quả tương tự như co-trimoxazole, dapsone và pentamidine trong 2 nghiên cứu đa trung tâm (El-Sadr 1998, Chan 1999), và từ đó được coi là một biện pháp thay thế tốt trong dự phòng PCP. Dạng huyền dịch có tính dung nạp cao hơn dạng viên nén (Rosenberg 2001). Một nhược điểm của atovaquone trong điều trị dự phòng lâu dài là giá thành cao.

Có thể ngừng điều trị dự phòng khi có phục hồi miễn dịch: CD4 trên 200 trong 3 tháng (Schneider 1999, Weverling 1999, Lopez 2001). Hiếm khi PCP được chẩn đoán ở những người có CD4 trên 200 sau khi ngừng dự phòng (Degen 2002, Mussini 2003). Ngừng dự phòng không chỉ làm giảm tác dụng phụ và giá thành, mà còn tránh được các yếu tố có hại khác: sự xuất hiện các vi khuẩn kháng co-trimoxazole đang ngày càng tăng ở bệnh nhân HIV (Martin 1999).

<b>Điều trị và dự phòng PCP</b> (liều hàng ngày)		
<b>Cấp tính</b>		Ít nhất 3 tuần
PCP trung bình và nặng	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole 4-5 viên 480 mg ngày 3 lần <b>cộng với</b> prednisolone 2-2-0 viên 20 mg (5-10 ngày)
PCP nhẹ	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole 3 viên 960 mg ngày 3 lần
Điều trị khác	Pentamidine	Pentamidine 200-300 mg i.v. trong 5 ngày (4 mg/kg), sau đó giảm nửa liều Ca rất nhẹ: khí dung hàng ngày 300 mg
	Atovaquone	Atovaquone huyền dịch 5-10 ml ngày 2 lần (750-1500 mg ngày 2 lần)
	Clindamycin + Primaquine	Clindamycin 1 ống 600 mg i.v. q 6-8 h + primaquine 1viên 30 mg mỗi ngày
<b>Dự phòng</b>		CD4 dưới 200 / $\mu$ l; sau một đợt mắc PCP
Ưu tiên	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole 1 viên 480 mg mỗi ngày hoặc Co-trimoxazole 1 viên 960 mg 3 lần/tuần
Thay thế	Pentamidine	Pentamidine hít (khí dung) 300 mg 1-2 lần/tháng
	Dapsone	Dapsone 2 viên 50 mg mỗi ngày
	Dapsone + Pyrimethamine	Dapsone 1 viên 50 mg qd + pyrimethamine 2 viên 25 mg/tuần + leucovorin 2 viên 15 mg/tuần
	Atovaquone	Atovaquone huyền dịch 5 ml 2 lần ngày (750 mg 2 lần/ngày)

Việc sử dụng rộng rãi co-trimoxazole cũng ảnh hưởng tới pneumocyst. Đánh giá kháng thuốc rất khó vì không thể nuôi cấy được mầm bệnh. Tuy nhiên, ngày nay người ta đã có thể giải mã gen mã hóa cho dihydropteroate synthetase (DHPS). DHPS là một men quan trọng trong chuyển hóa folate của nhiều mầm bệnh và là đích của các sulfonamide như sulfamethoxazole (SMX) và dapsone. Đột biến đầu tiên được phát hiện trên gen DHPS vào năm 1997. Một nghiên cứu khác phát hiện các đột biến DHPS có ở 43%, trong khi gen dihydrofolate reductase (DHFR) (đích của rimethoprim (TMP) và pyrimethamine) lại không có đột biến nào. Ngược lại với SMX, không có áp lực chọn lọc nào với TMP – một nghi ngờ cần được phân tích là TMP không có hiệu quả với pneumocyst (Ma 1999), thậm chí khi gần đây các đột biến DHFR đã được phát hiện (Nahimana 2004). Tần suất của các đột biến kháng sulfa đã tăng trong những năm gần đây và liên quan chặt chẽ tới độ dài của thời gian điều trị dự phòng trước đó và thất bại của điều trị dự phòng (Helweg-Larsen 1999, Kazanjian 2000, Nahimana 2004).

Hiện còn chưa rõ liệu các đột biến DHPS có gây ảnh hưởng gì tới quyết định phác đồ điều trị PCP (Stein 2004). Trong một nghiên cứu trên 144 bệnh nhân PCP, các đột biến DHPS liên quan chặt chẽ tới tỷ lệ tử vong cao hơn (Helweg-Larsen 1999). Trong một nghiên cứu khác người ta đã thấy 1 xu hướng tương tự (Crothers 2005). Một nhóm nghiên cứu Hoa Kỳ đã tìm thấy chủ yếu kháng thuốc mức thấp và có thể giải quyết được bằng sulfonamide liều cao (Kazanjian 2000). Cần nhấn mạnh rằng xét nghiệm kháng thuốc đối với pneumocyst vẫn chỉ đang trong giai đoạn thử nghiệm (Beard 2004).

Giải mã gen của Pneumocystis đã đưa ra một số điểm sau: rất có khả năng PCP gây ra do một nhiễm trùng mới chứ không phải là tái hoạt động nhiễm trùng có sẵn như trước đây ta vẫn nghĩ (Stringer 2002, Wakefield 2003). Các bệnh nhân HIV không triệu chứng mà thường xuyên phát hiện được pneumocystis có thể là nguồn lây (Wakefield 2003), ngoài ra còn có bệnh nhân HIV âm tính đang điều trị corticoid (Maskell 2003) và tất nhiên còn bệnh nhân đang mắc PCP cấp tính. Tuy nhiên, các tác giả khác hiện vẫn nghi ngờ hiện tượng lây từ người sang người của PCP (Wohl 2002), và không nhất thiết phải cách ly bệnh nhân PCP (Thomas 2004).

Một nhóm nghiên cứu người Italia trong những năm gần đây luôn nhắc lại và nhấn mạnh tác động của protease inhibitor lên pneumocyst – bệnh nhân điều trị HAART có PI được bảo vệ chống lại PCP tốt hơn bệnh nhân điều trị NNRTI (Atzori 2003). Tuy nhiên, các tác động này chưa được khẳng định ở các nhóm bệnh nhân lớn hơn.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. *Med Klin* 1990, 85 Suppl 2:260-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=2197535>
2. Atzori C, Clerici M, Trabattini D, et al. Assessment of immune reconstitution to Pneumocystis carinii in HIV-1 patients under different HAART regimens. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52:276-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12837736>
3. Beard CB, Roux P, Nevez G, et al. Strain typing methods and molecular epidemiology of Pneumocystis pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1729-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504257>
4. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 2001, 119:844-851. <http://amedeo.com/lit.php?id=11243967>
5. Benfield T, Atzori C, Miller R, Helweg-Larsen J. Second-line treatment of AIDS-associated pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review. Abstract THPE0050, XVI IAC 2006, Toronto.
6. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112. <http://amedeo.com/lit.php?id=15841069>
7. Bishop LR, Kovacs JA. Quantitation of anti-Pneumocystis jirovecii antibodies in healthy persons and immunocompromised patients. *J Infect Dis* 2003, 187: 1844-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792860>
8. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>

## **Toxoplasma não**

Mặc dù tỷ lệ mắc ở châu Âu đã giảm còn ¼ do HAART (Abgrall 2001), toxoplasma não vẫn là NTCH hệ thần kinh hay gặp nhất ở bệnh nhân HIV.

Toxoplasma não là kết quả tái hoạt động của *Toxoplasma gondii* tiềm tàng, đây là một ký sinh trùng nội bào gây bệnh ở chim, động vật có vú và người. Tỷ lệ mắc rất khác nhau trên toàn thế giới (Porter 1992). Trong khi *T.gondii* rất hiếm ở Mỹ, tỷ lệ mắc ở một số vùng của Trung Âu lại lên tới 90%. Toxoplasma có ái tính với thần kinh trung ương. Các tổn thương ngoài não (tím, cơ vân, gan, ruột, phổi) rất hiếm và thường chỉ chẩn đoán được khi tử thiét.

Toxoplasma não có thể đe dọa tính mạng và điều trị phức tạp. Trong những ca nặng, có thể có các di chứng thần kinh gây tàn tật (liệt nửa người!) hoặc co giật. Trong nhóm thuần tập của chúng tôi, 37% có di chứng thiếu sót thần kinh (Hoffmann 2007). Cần lưu ý là bệnh nhân có thể tái phát thậm chí sau thời gian dài do tổn thương vẫn còn trong não.

Bệnh nhân toxoplasma não ngày nay khác với những bệnh nhân trong quá khứ. Thường thì họ không biết mình nhiễm HIV cho tới khi được chẩn đoán, hoặc bệnh nhân không được chăm sóc thường xuyên. Khi phân tích 140 ca của chúng tôi từ 1990 tới 2004, 62% số bệnh nhân trong giai đoạn 1990-1996 có những bệnh chỉ điểm AIDS khác; vào 1997, con số vẫn là 26%. Tỷ lệ bệnh nhân đồng thời được chẩn đoán toxoplasma và HIV tăng từ 20 lên 49% (Hoffmann 2007). Trong những năm vừa qua, không hề có những cải thiện về tiên lượng – toxoplasma vẫn nguy hiểm, đặc biệt trong những tháng đầu sau khi được chẩn đoán.

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vị trí tổn thương, khởi phát cấp tính trong một vài ngày. Các dấu hiệu chính bao gồm: các thiếu hụt thần kinh khu trú như liệt, rối loạn ngôn ngữ hoặc mất cảm giác (Porter 1992). Một hội chứng tâm thần (lú lẫn) kèm theo sốt cũng thường là dấu hiệu sớm. Cũng không hiếm thấy trường hợp khởi phát bằng các cơn co giật kiểu động kinh mà không có các triệu chứng khác. Đau đầu và sốt hoặc sốt nhẹ luôn là yếu tố nghi ngờ. Các dấu hiệu màng não ít điển hình. Các biểu hiện không điển hình ở bệnh nhân phục hồi miễn dịch cũng đã được mô tả (Ghosn 2003).

Mặc dù hiếm nhưng biểu hiện viêm màng bồ đào do Toxoplasma là một biểu hiện quan trọng. Nó làm giảm thị lực và cần phân biệt với viêm võng mạc do CMV và có thể xảy ra đơn độc (Rodgers 1996).

Viêm màng bồ đào do toxoplasma cũng được điều trị tương tự như toxoplasma não.

## **Chẩn đoán**

Toxoplasma não não hiếm khi xuất hiện ở bệnh nhân có CD4 trên 100, rất hiếm nếu CD4 trên 200 (Bossi 1998). Ngược lại, cần lưu ý tới toxoplasma não khi CD4 dưới 100. Cần chụp CT hoặc MRI sọ não sớm cho mọi ca bệnh có thiếu hụt thần kinh khu trú hoặc co giật. MRI tốt hơn CT và có thể bộc lộ nhiều tổn thương hơn. Một phần ba số ca có tổn thương đơn độc, 1/3 nữa có 2-5 tổn thương và 1/3 còn lại có nhiều tổn thương. Khoảng 9/10 số ca có hình vòng nhẫn bao quanh tổn thương kèm theo phù. Ít khi có xuất huyết.

Với mọi tổn thương phát hiện được trên phim, chẩn đoán nhiều khả năng nhất là toxoplasma não. Ngoài ra, chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất là một tổn thương toxoplasma não “không điển hình”. Tổn thương càng nhiều, khả năng toxoplasma não càng lớn. Tuy nhiên, không phải lúc nào cũng phân biệt dễ dàng trên phim với apxe do vi khuẩn hay u lympho não. Các chẩn đoán phân biệt khác bao gồm PML, nhồi máu, u lao và u Cryptococcus. Các bệnh không liên quan tới HIV như u não và bệnh mạch máu cũng cần được tính đến.

Không nhất thiết phải sinh thiết não. Nếu nghi ngờ toxoplasma não, nên điều trị thử trước khi quyết định sinh thiết. Đáp ứng điều trị sẽ giúp khẳng định chẩn đoán. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân không khá hơn về lâm sàng sau 1 tuần, hoặc nếu tồi đi, có thể phải sinh thiết não.

Dịch não tủy không nhất thiết phải xét nghiệm nếu hình ảnh trên phim đã rõ ràng (nhiều tổn thương hình vòng nhẫn), nhưng nếu có xét nghiệm dịch não tủy thì thường thấy tăng bạch cầu mức độ trung bình và tăng nhẹ protein. Chúng tôi không có nhiều kinh nghiệm với xét nghiệm PCR tìm toxoplasma trong dịch não tủy. Kết quả âm tính không loại bỏ được chẩn đoán toxoplasma não.

Cần làm xét nghiệm huyết thanh cập nhật cho mỗi bệnh nhân. Tới 97% số bệnh nhân toxoplasma não có kháng thể IgG, do đó nếu kết quả xét nghiệm âm tính (nếu cần làm lại ở một phòng xét nghiệm khác) thì chẩn đoán toxoplasma não là ít có khả năng. Còn chưa khẳng định được liệu nồng độ IgG hoặc động lực kháng thể có giúp gì cho chẩn đoán hay không (Derouin 1996). IgM rất hiếm khi dương tính và do đó không có tác dụng. PCR máu cũng ít có tác dụng (xem: Bretagne 2003).

## **Điều trị**

Điều trị toxoplasma não không đơn giản. Phác đồ phối hợp hay dùng nhất thường có hiệu quả (kháng thuốc chưa được phát hiện), nhưng một nửa số bệnh nhân phải điều chỉnh phác đồ do tác dụng phụ - đặc biệt là dị ứng. Sulfadiazine và clindamycin có hiệu quả như nhau khi phối

hợp pyrimethamine (Dannemann 1992). Tuy nhiên, một nghiên cứu lớn ở châu Âu đã cho thấy một xu hướng, cho dù không rõ rệt, nghiêng về sulfadiazine (Katlama 1996). Có thể cân nhắc co-trimoxazole. Các nghiên cứu cho tới nay đều chưa khẳng định sự vượt trội của một phác đồ nào (Dedicoat 2006).

Chúng tôi khuyến cáo sử dụng sulfadiazine và pyrimethamine đường uống trong điều trị ban đầu. Nếu dị ứng sulfonamide hoặc bệnh nhân nặng không uống được, có thể thay sulfadiazine bằng clindamycin uống hoặc truyền tĩnh mạch. Do tỷ lệ dị ứng sulfadiazine cao, một số bác sĩ hoàn toàn không sử dụng phác đồ có thuốc này. Chúng tôi không đồng tình với các quan điểm này do bản thân clindamycin cũng gây dị ứng và cũng có tác dụng phụ phức tạp (viêm ruột giả mạc).

Liều pyrimethamine “tấn công” trong vài ngày đầu đã được tuyên truyền từ sau nghiên cứu đầu tiên (Leport 1988). Nhưng điều này chưa được chứng minh là thực sự cần thiết. Liều dùng cũng khác nhau: ở Mỹ, liều 200 mg được khuyến cáo cho ngày đầu (sau đó 50-75 mg tùy cân nặng); ở Đức, liều 100 mg được dùng cho 3 ngày đầu, sau đó là 50 mg. Cần lưu ý rằng, ngược với clindamycin, pyrimethamine cũng hiệu quả ngay cả khi hàng rào máu não vẫn nguyên vẹn và trong một số trường hợp nó là thuốc duy nhất có hiệu quả.

Do độc tính tủy xương của pyrimethamine (ức chế chuyển acid folic thành acid folinic), cần phải bổ sung acid folinic ngay từ đầu (đáng tiếc là thuốc này giá thành khá đắt). Acid folic tuy rẻ nhưng không có tác dụng vì nó không thể chuyển hóa được khi có pyrimethamine (Luft 2000).

Kết quả điều trị với co-trimoxazole tĩnh mạch cũng rất tốt với liều tương tự như PCP (Canessa 1992). Ở ít nhất 2 nghiên cứu ngẫu nhiên trên bệnh nhân toxoplasma não não hoặc mắt, co-trimoxazole có hiệu quả tương đương với sulfadiazine/pyrimethamine (Torre 1998, Soheilien 2005).

Nếu có biểu hiện dị ứng hoặc không dung nạp với cả sulfonamides và clindamycin, có thể phối hợp atovaquone và pyrimethamine (Chirgwin 2002). Một cách khác nữa là phối hợp azithromycin và pyrimethamine (Bosch-Driessen 2002), nhưng bằng chứng còn chưa thật rõ ràng.

Điều trị giai đoạn cấp cần 4 tới 6 tuần (nên 6 tuần), thậm chí dài hơn nếu dùng các phác đồ thay thế. Thành công của điều trị có thể đánh giá trên lâm sàng trong 14 ngày đầu. Thường có tiến bộ về triệu chứng trong vòng vài ngày. Nếu bệnh nhân không tiến bộ sau 2 tuần hoặc thậm chí là xấu đi, có lẽ không phải là toxoplasma não (lưu ý kiểm tra xem bệnh nhân có thực

sự uống thuốc hay không)! Nếu điều này xảy ra, cần xem lại chẩn đoán và sinh thiết não. Thay đổi điều trị không còn tác dụng trong những ca đó và chỉ là phí thời gian.

Cần chụp 1 phim MRI đối chứng sau 2 tuần nếu bệnh nhân tiến triển tốt. Biểu hiện thoái triển của tổn thương trên phim chỉ rõ sau 4 tuần. Trong trường hợp có tăng áp lực nội sọ hoặc phù não nhiều, có thể điều trị steroid (8 mg dexamethasone q 6-8 h). Nên dùng steroid trong thời gian ngắn (lưu ý nguy cơ nhiễm aspergillus). Mọi phác đồ cần được theo dõi công thức máu, đường máu, transaminase và chức năng thận ít nhất 3 lần mỗi tuần. Điều trị duy trì với liều giảm đi chỉ nên bắt đầu khi tổn thương đã thoái triển ít nhất 75%.

### **Dự phòng**

Dự phòng phơi nhiễm: Bệnh nhân có IgG âm tính có thể phòng nhiễm ký sinh trùng bằng cách tránh ăn thịt sống hoặc chưa nấu chín (thịt cừu, bò, lợn). Tuy nhiên hiện chưa chứng minh được (cho dù có nhiều ý kiến đồng ý) rằng bệnh nhân HIV có thể nhiễm thông qua tiếp xúc với mèo, vật chủ của *T.gondii*. Nghiên cứu duy nhất về vấn đề này tính tới hiện tại đã không thể chứng minh được mối nguy hiểm do tiếp xúc với mèo (Wallace 1993). Tuy nhiên, cần tuân thủ chặt chẽ các biện pháp vệ sinh (dùng găng khi đổ chất thải cho mèo).

Dự phòng tiên phát: Mọi bệnh nhân có IgG dương tính và CD4 dưới 100 cần điều trị dự phòng tiên phát. Thuốc ưu tiên là co-trimoxazole. Trong trường hợp dị ứng co-trimoxazole có thể áp dụng giải mẫn cảm (xem PCP). Một thuốc khác là dapsone phối hợp pyrimethamine hoặc dapsone liều cao đơn thuần. Mọi dự phòng tiên phát có thể ngừng khi CD4 tăng trên ngưỡng 200 trong ít nhất 3 tháng với điều trị HAART.

<b>Điều trị và dự phòng toxoplasma não</b> (liều hàng ngày)		
<b>Đợt cấp</b>		Thời gian ít nhất 4 tuần
Ưu tiên	Sulfadiazine+ Pyrimethamine	Sulfadiazine 2-3 viên 500 mg ngày 4 lần + pyrimethamine 2 viên 25 mg ngày 2 lần (trong 3 ngày sau đó giảm một nửa) + leucovorin 3 x 1 viên 15 mg/tuần
Ưu tiên	Clindamycin + Pyrimethamine	Clindamycin 1 ống 600 mg i.v. ngày 4 lần hoặc 1 viên 600 mg ngày 4 lần + pyrimethamine 2 viên 25 mg ngày 2 lần (trong 3 ngày sau đó giảm một nửa) + leucovorin 3 x 1 viên 15 mg/tuần
Thay thế	Atovaquone + Pyrimethamine	Atovaquone huyền dịch 10 ml ngày 2 lần (1500 mg ngày 2 lần) + pyrimethamine 2 viên 25 mg ngày 2 lần (trong 3 ngày sau đó giảm một nửa) + leucovorin 3 x 1 viên 15 mg/tuần
<b>Điều trị duy trì</b>		
	Tương tự đợt cấp	Tương tự như đợt cấp nhưng giảm ½ liều Ngừng nếu CD4 trên 200 trong > 6 tháng (nếu MRI bình thường hoặc không ngắm cản quang)
Có thể	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole 1 viên 960 mg mỗi ngày
<b>Dự phòng tiên phát</b>		
Chuẩn	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole 1 viên 480 mg mỗi ngày
Thay thế	Dapsone	Dapsone 2 viên 50 mg mỗi ngày
Thay thế	Dapsone + Pyrimethamine	Dapsone 1 viên 50 mg mỗi ngày + pyrimethamine 2 viên 25 mg/tuần + leucovorin 2 viên 15 mg/tuần

Dự phòng thứ phát: Khi không có phục hồi miễn dịch, bệnh nhân toxoplasma não cần điều trị duy trì cả đời hoặc điều trị dự phòng thứ phát nếu không tái phát sẽ xảy ra. Điều trị duy trì với liều ½ liều tấn công. (Podzamczar 2000). Tuy nhiên, clindamycin có lẽ ít thích hợp hơn do nó không thể qua hàng rào máu não còn toàn vẹn (Luft 2000). Thậm chí cả co-trimoxazole cũng không hiệu quả bằng nếu dùng dự phòng thứ phát nhưng cũng có thể cân nhắc do cách dùng đơn giản. Tuy nhiên, cần liều cao hơn liều điều trị PCP. (Ribera 1999, Duval 2004). Nếu đạt được phục hồi miễn dịch (ít nhất 3 tháng có CD4 trên 200), có thể ngừng cả dự phòng thứ phát (Benson 2004, Miro 2006).

Nếu có thể, chụp lại MRI. Nếu có tăng tín hiệu, chứng tỏ tổn thương đã hoạt động cho dù đã sau hàng năm - và có nguy cơ tái phát. Chúng tôi đã gặp những ca tái phát sau 5 năm mặc dù CD4 luôn quanh mức 200/μl.

Những ca này (Stout 2002, Ghosn 2003) đã chứng tỏ đếm số lượng CD4 khi đang điều trị HAART không phải lúc nào cũng phản ánh đúng chất lượng của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại Toxoplasma. Các nghiên cứu cho thấy đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại Toxoplasma vẫn còn kém ở 10-20% bệnh nhân đang điều trị HAART cho dù CD4 là tốt (Fournier 2001, Miro 2003).



## **Viêm võng mạc do CMV**

Nhiễm cytomegalovirus phân bố rộng rãi. Ở nhiều nước châu Âu, tỷ lệ huyết thanh dương tính là 50-70% và trên 90% ở người đồng tính luyến ái nam. Ở một số người suy giảm miễn dịch nặng (CD4 dưới 50/ $\mu$ l), hiện tượng tái hoạt động của virus có thể dẫn tới viêm võng mạc. Trong quá khứ, viêm võng mạc CMV là một bệnh lý hay gặp ở bệnh nhân AIDS, gây mù cho 30% số bệnh nhân. Bệnh xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân không được điều trị và chỉ phát hiện nhiễm HIV khi tới khám (Jacobson 2000). Tình trạng viêm võng mạc do CMV kèm theo viêm dịch kính nặng còn có thể là biểu hiện của hội chứng phục hồi miễn dịch. Nếu viêm võng mạc CMV không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, thị lực của bệnh nhân sẽ bị đe dọa. Thị lực của bệnh nhân giảm sút tùy thuộc tổn thương, chúng đều không có khả năng phục hồi cho dù điều trị phù hợp. Điều này giải thích tại sao viêm võng mạc do CMV vẫn là một căn bệnh nguy hiểm cho dù trong kỷ nguyên của HAART, cho dù tiên lượng đã được cải thiện rất nhiều do HAART (Goldberg 2003, Salzberger 2005, Thorne 2006).

Các biểu hiện khác của nhiễm CMV toàn thân đều hiếm gặp (khoảng 15%) và có thể tổn thương ở bất cứ bộ phận nào. Phổi (viêm phổi), thực quản (loét), đại tràng (viêm đại tràng) và thần kinh trung ương (viêm não) là những cơ quan hay bị ảnh hưởng nhất, cho dù viêm xoang cũng có thể xảy ra (Jutte 2001). Các dấu hiệu lâm sàng của CMV khi đó phụ thuộc vào cơ quan nhiễm virus; chẩn đoán thường khó khăn và có thể chỉ bằng mô học (Goodgame 1993). Hiện chưa có đủ dữ liệu về điều trị các bệnh lý đó, do vậy điều trị toàn thân phần lớn là tương tự như điều trị viêm võng mạc CMV (Whitley 1998).

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Mọi hiện tượng giảm thị lực cho dù cấp hay bán cấp, ví dụ nhìn mờ hoặc có những điểm đen trước mắt – đặc biệt là nếu xuất hiện 1 bên - cần được khám nhãn khoa ngay lập tức. Ngay hôm nay chứ không phải ngày mai! Viêm võng mạc CMV có triệu chứng là một cấp cứu – khi đã có các điểm đen trên thị trường, chúng sẽ tồn tại mãi mãi. Thường các tổn thương bong võng mạc, phù gai thị, thay đổi kiểu đục thủy tinh thể là máu chót gây ra rối loạn thị lực (Thorne 2006). Mọi phác đồ điều trị chỉ có tác dụng làm tổn thương ngừng tiến triển chứ không làm chúng phục hồi.

Đau mắt, cảm giác bỏng, tăng tiết nước mắt và cộm kết mạc là các biểu hiện không điển hình. Nhiều bệnh nhân có các triệu chứng toàn thân như sốt và sụt cân.

## Chẩn đoán

Chẩn đoán bằng soi đáy mắt. Việc tìm được hay không ở vùng ngoại vi các xuất tiết màu trắng hoàn toàn phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sỹ nhãn khoa. Tuy nhiên, điều này đôi khi cũng là vấn đề do viêm võng mạc CMV ngày càng hiếm. Tuy nhiên các chẩn đoán nhầm khiến mất thời gian và gây mất võng mạc cũng không phải ngoại lệ. Vì thế, nếu bác sỹ nhãn khoa còn phân vân: điều trị ganciclovir và chuyển bệnh nhân đến trung tâm cấp cao hơn với các bác sỹ nhãn khoa kinh nghiệm về HIV! Cần phải cung cấp cho họ thông tin về tình trạng miễn dịch. Khi CD4 dưới 100/ $\mu$ l, viêm màng bồ đào do *Toxoplasma gondii* là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất. Có thể loại trừ chẩn đoán viêm võng mạc CMV nếu CD4 trên 100/ $\mu$ l; khi đó các virus khác như HSV, VZV hoặc thậm chí là gian mai cũng phải được cân nhắc.

Các tổn thương CMV có thể bị nhầm với tổn thương nạm bông (“cotton wool spots”) vốn không hiếm ở bệnh nhân HIV có tải lượng virus cao. Các tổn thương nhỏ không kèm xuất huyết hoặc xuất tiết gần như luôn là tổn thương nạm bông, không bao giờ là viêm võng mạc CMV! Tổn thương cả hai bên cũng thường là ngoại lệ. Viêm dịch kính hiếm gặp, trừ trường hợp hội chứng phục hồi miễn dịch.

Huyết thanh chẩn đoán CMV (IgG gần như luôn dương tính, IgM thất thường) rất ít khi giúp ích cho chẩn đoán. CMV PCR hoặc xét nghiệm máu tìm kháng nguyên pp65 có thể hữu ích hơn. Viêm võng mạc CMV sẽ không có khả năng xảy ra nếu PCR âm tính hoặc pp65 âm tính. Lượng virus huyết càng cao, nguy cơ bệnh do CMV càng cao. Bệnh nhân CMV PCR dương tính có nguy cơ tử vong cao gấp 3-5 lần (Casado 1999, Nokta 2002) và tiên lượng bệnh tồi hơn (Deayton 2004, Jabs 2005, Wohl 2005).

Cũng giống như *Toxoplasma gondii*, đã có nhiều cố gắng nhằm xác định đáp ứng miễn dịch đặc hiệu một cách chính xác hơn (Jacobsen 2004), nhưng các xét nghiệm này cũng chưa đưa vào thường quy.

## Điều trị

Điều trị CMV trong trường hợp viêm võng mạc cần được bắt đầu sớm và theo dõi chặt bằng soi đáy mắt (hàng tuần trong giai đoạn đầu, chụp ảnh nếu được). Lúc đầu cần điều trị tấn công trong 2-3 tuần cho tới khi tổn thương tạo được sẹo. Bác sỹ HIV và bác sỹ nhãn khoa cần phối hợp chặt chẽ (ít nhất tuần 1 lần), đặc biệt trong thời gian điều trị tấn công. Sau điều trị tấn công là điều trị duy trì với liều giảm hơn.

Đã có nhiều tiến bộ đáng kể trong điều trị CMV những năm vừa qua (xem dưới).

HAART cũng đã làm cải thiện nhiều tiên lượng của bệnh nhân. Mọi bệnh nhân cần được điều trị HAART càng sớm càng tốt. Việc này có thể làm phục hồi đáp ứng miễn dịch đặc hiệu CMV (Komandouri 1998), khiến virus huyết có thể hết đi sau vài tuần thậm chí khi không có điều trị đặc hiệu (Deayton 1999, O'Sullivan 1999). Khi chỉ có virus huyết đơn thuần mà không có triệu chứng, chúng tôi thường không điều trị đặc hiệu, chỉ HAART là đủ. Tuy nhiên, nếu có viêm võng mạc, vẫn cần phải điều trị CMV do phục hồi miễn dịch có thể phải mất hàng tháng.

#### *Điều trị toàn thân*

Valganciclovir là lựa chọn hàng đầu và thuốc là một tiền chất của ganciclovir với khả năng hấp thu tốt đường uống. Do nguy cơ gây độc tủy xương, cần xét nghiệm công thức máu thường xuyên. Không chỉ ganciclovir tĩnh mạch mà các phác đồ điều trị khác cũng trở nên yếu thế hơn và chỉ áp dụng cho các ca tái phát. Ganciclovir đường uống gần như đã bị loại bỏ.

Nếu có hiện tượng không dung nạp hoặc kháng valganciclovir (Drew 1999), vẫn còn một lựa chọn là foscarnet. Nhược điểm của thuốc là độc tính thận và gây loét rất đau ở dương vật. Cần phải bù dịch tích cực cho bệnh nhân.

Chưa có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp cidofovir. Ưu điểm thời gian bán hủy dài (liều tuần 1 lần) đã bị tác dụng phụ trên thận lấn át (Plosker 1999). Cứ hai bệnh nhân điều trị chúng tôi thấy có 1 bệnh nhân tăng creatinine mặc dù đã có kế hoạch truyền thuốc rất cẩn thận (xem phần về Thuốc).

Các thuốc mới điều trị CMV như maribavir sẽ cần thời gian để được chính thức lưu hành. Viêm võng mạc CMV ngày càng hiếm hơn ở bệnh nhân HIV và tiến triển chậm hơn ở bệnh nhân ghép tạng là những bệnh nhân cần các thuốc điều trị mới (marabavir đang trong nghiên cứu Pha II).

Khi phân tích 3 nghiên cứu lớn, các bệnh nhân viêm võng mạc CMV được điều trị bổ sung G-CSF (filgrastim) trong các năm từ 1990-1997 đã có tỷ lệ tử vong thấp hơn. Đặc biệt, nhiễm khuẩn đã giảm rõ. Tuy nhiên, lý do cho việc này còn chưa rõ. Dùng filgrastim hiện không được khuyến cáo rộng rãi (Davidson 2002).

### *Điều trị tại chỗ*

Một số lựa chọn điều trị tại chỗ cho viêm võng mạc CMV đã được thử nghiệm (xem Smith 1998). Mặc dù các phương pháp đó có thể được áp dụng nếu được một bác sỹ nhãn khoa có kinh nghiệm tiến hành và biến chứng (nhiễm trùng, xuất huyết) là hiếm, vẫn còn đó các nhược điểm. Tiêm nội nhãn ganciclovir hoặc foscarnet hàng tuần cũng như cấy viên thuốc (Vitrasert™, thay thế mỗi 6-9 tháng) không thể phòng tránh được nhiễm virus sang mắt còn lại hoặc các biểu hiện ngoài mắt (Martin 1999). Tương tự với fomivirsen (Vitravene™), một antisense-oligonucleotide tiêm nội nhãn, vốn có tác dụng tuyệt vời ngay cả với các chủng CMV đa kháng (Perry 1999). Các phương pháp điều trị tại chỗ này đã ít quan trọng từ khi có HAART và valganciclovir và một số đã bị loại khỏi thị trường.

### **Dự phòng**

Dự phòng tiên phát: Trong các nghiên cứu tiên cứu đã được tiến hành, chưa có phác đồ dự phòng tiên phát nào tỏ ra có sức thuyết phục. Cũng không có vắc xin đủ hiệu lực. Vì vậy, phương pháp dự phòng quan trọng nhất ở bệnh nhân có CD4 dưới 200 vẫn là soi đáy mắt 3 tháng một lần. Khi đã có phục hồi miễn dịch, khoảng cách khám có thể dài hơn. Cần soi đáy mắt ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng trước khi bắt đầu HAART. Việc này cho phép phát hiện các tổn thương nhỏ có thể trở nên viêm mạnh do phục hồi miễn dịch.

Dự phòng thứ phát: Sau khoảng 3 tuần điều trị tấn công, sớm nhất khi tổn thương đã tạo sẹo, có thể giảm liều để điều trị duy trì bằng valganciclovir uống (Lalezari 2002). Tuy nhiên thuốc không chỉ rất đắt (3 tuần điều trị tấn công tốn khoảng 4.500 Euro – nhà sản xuất yêu cầu giá cao do tiết kiệm được chi phí cho điều dưỡng hoặc chăm sóc tại bệnh viện), mà còn gây độc tủy xương giống như ganciclovir truyền.

<b>Điều trị và dự phòng viêm võng mạc CMV</b> (liều hàng ngày)		
<b>Điều trị tấn công</b>		Thời gian ít nhất 3 tuần
Ưu tiên	Valganciclovir	Valganciclovir (Valcyte <sup>®</sup> ) 2 viên 450 mg ngày 2 lần
Thay thế	Ganciclovir	Ganciclovir 5 mg/kg i.v. ngày 2 lần
Thay thế	Foscarnet	Foscarnet 90 mg/kg i.v. ngày 2 lần
Thay thế	Ganciclovir + Foscarnet	Giảm liều ½ so với trên
<b>Điều trị duy trì</b>		Ngừng khi CD4 > 100-150 / $\mu$ l > 6 tháng
Ưu tiên	Valganciclovir	Valganciclovir (Valcyte <sup>®</sup> ) 1 viên 450 mg ngày 2 lần
Thay thế	Foscarnet	Foscarnet 120 mg/kg i.v. mỗi ngày x 5 ngày/tuần
Thay thế	Cidofovir	Cidofovir (Vistide <sup>™</sup> ) 5 mg/kg i.v. trong 1 ngày mỗi 14 ngày (thêm probenecid theo như hướng dẫn, xem phần Thuốc)
<b>Dự phòng tiên phát</b>		Không khuyến cáo

Ngừng điều trị dự phòng thứ phát càng sớm càng tốt là điều nên làm cho bệnh NTCH này (MacDonald 1998, Tural 1998, Jouan 2001). Theo các hướng dẫn của Hoa Kỳ, ngừng điều trị có thể sớm nhất là sau 6 tháng điều trị duy trì và CD4 trên mức 100-150 tế bào/ $\mu$ l. Tuy nhiên chúng tôi đã ngừng thành công ở CD4 thấp hơn nếu tải lượng virus HIV và CMV trong máu đều dưới ngưỡng phát hiện. Một nghiên cứu cho thấy ngừng điều trị sau 18 tháng kết hợp HAART, điều trị duy trì có thể là an toàn khi CD4 trên 75/ $\mu$ l (Jouan 2001). Sau khi ngừng điều trị, bệnh nhân cần được theo dõi về nhãn khoa ít nhất 1 tháng/lần trong thời gian đầu.

Biện pháp tiêm ganciclovir hoặc foscarnet duy trì kéo dài hàng ngày bằng bơm và các thiết bị điều dưỡng nay đã trở thành quá khứ. Nếu có biểu hiện tái phát khi điều trị valganciclovir đường uống, chúng tôi khuyến cáo điều trị tấn công lại và duy trì bằng foscarnet hoặc có thể bằng cidofovir.

### Tài liệu tham khảo

1. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. AIDS 1999, 13:1497-1502. <http://amedeo.com/lit.php?id=10465073>
2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
4. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. AIDS 1999, 13:1203-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10416523>

## **Nhiễm Candida**

Candida là một nấm dạng nấm men. Trong số 150 loại Candida, chỉ có khoảng 20 loại gây bệnh. Loài gây bệnh hay gặp nhất là *C.albicans*. Các loài khác như *C. tropicalis*, *C. glabrata* và *C. krusei* hiếm gặp nhưng đáp ứng với điều trị bằng azole kém hơn. Mặc dù vấn đề kháng azole được coi là một vấn đề nghiêm trọng đặc biệt với *albicans*, điều này vẫn chưa xảy ra (Sanglard 2002).

Nhiễm Candida là một chỉ điểm quan trọng của suy giảm miễn dịch và là một lý do để xem xét điều trị HAART, thậm chí khi tình trạng miễn dịch còn khá. Nhiễm Candida thực quản và thậm chí là nấm ở họng thường xảy ra sau các NTCH khác. Sốt vốn không phải là một triệu chứng cổ điển của Candida nhưng nếu có thì cần phải báo động. Nếu tình trạng miễn dịch còn tốt, cần lưu ý còn một số lý do khác gây nấm họng – nghiện rượu và điều trị steroid. Ngoài thực quản và họng miệng, viêm âm đạo cũng là một vấn đề thường gặp ở phụ nữ (xảy ra ở cả người khỏe mạnh). Nhiễm nấm huyết hiếm xảy ra ở bệnh nhân HIV, thậm chí ngay cả khi suy giảm miễn dịch nặng nề.

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Họng miệng là nơi hay biểu hiện triệu chứng, kèm theo rối loạn vị giác và đôi khi có cảm giác rát bỏng ở lưỡi. Các mảng trắng không dính nằm trên niêm mạc má, vòng bạch huyết và lưỡi giúp khẳng định chẩn đoán. Biểu hiện đơn thuần ở lưỡi là hiếm. Đôi khi có dạng candida teo (atrophic candidiasis) biểu hiện bằng niêm mạc có đám màu hồng đỏ.

Candida thực quản thường xảy ra kèm với tổn thương họng miệng nhưng tới 1/3 số ca không có nấm họng miệng. Nó thường biểu hiện bằng khó nuốt (uống bình thường nhưng thức ăn khó trôi xuống) và đau sau xương ức. Một số bệnh nhân kêu buồn nôn, mặc dù hiếm khi nôn.

### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán nấm ở họng miệng có thể chỉ bằng lâm sàng. Không nhất thiết phải ngoáy họng. Cấy và làm kháng sinh đồ chỉ nên thực hiện khi thất bại điều trị với fluconazole hay itraconazole (cần thận trọng chính xác của phòng xét nghiệm). Không nên nhầm nấm họng với bạch sản lông. Bạch sản lông có dạng mảng trắng, nằm ở rìa bên của lưỡi, không mất đi khi cạo. Bạch sản lông do EBV gây ra và cũng là một chỉ điểm của HIV, nó không gây hại gì và không cần điều trị.

Candida thực quản cũng có thể chẩn đoán lâm sàng. Khó nuốt, đau sau xương ức và candida ở miệng là 3 yếu tố khiến chẩn đoán hướng nhiều đến candida thực quản. Điều trị thử bằng

fluconazole sẽ giảm bớt chi phí (Wilcox 1996)! Nội soi đường tiêu hóa trên chỉ thực hiện khi điều trị fluconazole mà bệnh nhân vẫn còn triệu chứng. Để phân biệt candida thực quản kháng fluconazole với viêm thực quản do herpes hoặc CMV, cần lấy bệnh phẩm. Tìm kháng thể hoặc kháng nguyên trong máu là không cần thiết.

### **Điều trị**

Với tình trạng miễn dịch còn tốt và mắc lần đầu, có thể điều trị bằng thuốc chống nấm tại chỗ (súc họng rồi nuốt!). Tuy nhiên, gần như phải dùng đến điều trị toàn thân. Nó hiệu quả hơn và tránh tái phát lâu hơn (Pons 1997). Fluconazole là lựa chọn ưu tiên và điều trị 1 tuần là đủ (Sangeorzan 1994). Nếu sau 1 tuần vẫn còn triệu chứng thì phải ngoáy họng và tăng liều fluconazole lên tới 800 mg (điều trị thứ lần hai).

Chỉ nên dùng itraconazole khi lần điều trị thử thứ hai thất bại và tìm thấy chủng không phải albicans. Nó có hiệu quả ở 2/3 số bệnh nhân (Saag 1997). Mặc dù itraconazole dạng huyền dịch có hiệu quả tương đương fluconazole (Graybill 1998), chúng tôi không ưu tiên dùng itraconazole do nồng độ thuốc trong huyết tương không đáng tin cậy và nhiều tương tác thuốc.

Một số thuốc kháng nấm mới rất hứa hẹn đã được đưa ra trong những năm gần đây. Tuy nhiên, chỉ nên dùng chúng trong các trường hợp chắc chắn kháng fluconazole. Chưa có bằng chứng thể hiện sự vượt trội so với một thuốc nấm cụ thể nào (Pienaar 2006). Voriconazole có hiệu quả tương đương fluconazole nhưng dung nạp không tốt bằng (Ruhnke 1997, Ally 2001). Giống như amphotericin B, nó có thể được dùng điều trị các nấm kháng nhiều azole. Caspofungin hoặc micafungin là 2 thuốc thuộc họ echinocandins cũng có hiệu quả tốt (Keating 2001, Villanueva 2001, Arathoon 2002, de Wet 2004). Cả 2 loại chỉ có thể dùng dạng tĩnh mạch và trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, chúng có hiệu quả và tính dung nạp tương tự fluconazole dạng truyền khi điều trị viêm thực quản do Candida (Villanueva 2001, de Wet 2004). Thuốc mới posaconazole cũng có tính chất tương tự (Vaszquez 2006).

Cần bắt đầu điều trị HAART khi có nhiễm nấm xảy ra, đặc biệt là các chủng đa kháng do nấm thường mất đi khi có phục hồi miễn dịch (Ruhnke 2000).

### **Dự phòng**

Chưa có lợi ích nào về tỷ lệ sống sót được chứng minh từ các dự phòng Candida tính đến thời điểm hiện tại (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldmann 2005). Trong nghiên cứu ngẫu nhiên lớn nhất về vấn đề này, người ta thấy có giảm các đợt nấm họng cũng như candida xâm nhập

nếu dự phòng kéo dài (Goldman 2005). Giả thuyết rằng điều trị dự phòng kéo dài sẽ dẫn tới chọn lọc các chủng không albicans kháng thuốc (Vazquez 2001) đã không được khẳng định từ nghiên cứu này. Candida kháng azole không gặp nhiều hơn ở nhóm điều trị dự phòng. Nhưng: cần kiểm tra họng miệng mỗi bệnh nhân suy giảm miễn dịch tại mỗi lần khám!

<b>Điều trị/dự phòng candida (liều hàng ngày)</b>		
<b>Tấn công</b>		Thời gian: 5-10 ngày
Nhẹ	Tại chỗ	Ví dụ amphotericin B 1 viên ngâm ngày 4 lần hoặc nystatin huyền dịch 1 ml ngày 4 lần
Ưu tiên	Fluconazole	Diflucan™ hoặc fluconazole CT/Stada 1 x 1 viên nang 100 mg cho nấm họng Diflucan™ hoặc fluconazole CT/Stada 1 x 1 viên nang 200 mg cho nấm thực quản (liều gấp đôi trong ngày đầu)
Thay thế	Itraconazole	Itraconazole 1-2 viên nang 100 mg ngày 2 lần hoặc Itraconazole huyền dịch 10-20 ml ngày 2 lần (1 ml = 10 mg)
<b>Dự phòng</b>		Không khuyến cáo

### Tài liệu tham khảo

1. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1447-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=11577374>
2. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
3. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39:842-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472817>
4. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998, 104:33-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9528717>
5. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11465873>
6. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
7. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003940. Review. <http://amedeo.com/lit.php?id=16856025>
8. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997, 24:1204-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9195083>
9. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30:662-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770728>
10. Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2000, 6:220-3.



## **Lao**

*Christoph Lange, Christiane Schieferstein, Zahra Toossi, Andrea Gori*

Lao có ảnh hưởng rộng rãi toàn cầu về tỷ lệ mắc và tử vong ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 hơn bất cứ NTCH nào khác (UNAIDS 2006). Trên thực tế, hiện tượng tăng tỷ lệ mới mắc lao ở nhiều vùng trên thế giới là có liên quan chặt chẽ tới đại dịch HIV. Khoảng 1/3 trong số 40 triệu người nhiễm HIV-1 cũng đồng nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti* hoặc *M. microti* – MTB). Tỷ lệ nhiễm HIV trong số bệnh nhân lao ở châu Phi được báo cáo là khoảng 40% (Corbett 2003) và tỷ lệ mới nhiễm lao ở bệnh nhân HIV cao gấp 8 lần so với người không nhiễm HIV (Corbett 2006). Gần đây, đồng nhiễm 2 mầm bệnh này đã ngày càng rõ hơn ở Đông Âu và châu Á (Field 2004, Sonnenberg 2004, Steinbrook 2004, Surendran 2004). Ngoài ra, còn có lo ngại rằng HIV-1 sẽ khiến lao đa kháng thuốc (MTB) lan truyền mạnh hơn ở những vùng này (Kruuner 2001), do tỷ lệ MDR-TB ở Đông Âu đã cao gấp 10 lần châu Phi (Dye 2002, Morozova 2003).

Mặc dù tỷ lệ nhiễm HIV-1 ở Tây Âu và Bắc Mỹ vẫn tiếp tục tăng trong những năm gần đây, tỷ lệ mới nhiễm lao lại giảm ở những nước đó do có ART (Kirk 2000, Girardi 2000). Tuy nhiên, điều trị bệnh nhân đồng nhiễm bằng ART và thuốc lao cùng lúc là phức tạp do tương tác thuốc và tác dụng phụ chồng chéo giữa các thuốc điều trị, cũng như tính tuân thủ giảm đi do số viên thuốc quá nhiều.

### **Tương tác giữa HIV và MTB**

HIV và MTB có tác dụng cộng hợp lên điều hòa miễn dịch của bệnh nhân. Nhiễm HIV làm suy giảm miễn dịch tế bào thông qua việc làm giảm CD4. Suy giảm miễn dịch dẫn tới tăng số ca lao tiên phát và lao tái hoạt động ở bệnh nhân HIV. Ngược lại, lao làm tăng tốc độ tiến triển nặng của HIV bằng cách tăng nhân bản virus và tăng tác dụng gây ức chế miễn dịch của HIV. Lao còn làm tăng mức độ suy giảm miễn dịch ở bệnh nhân nhiễm HIV mạn tính (Toossi 2003). Tỷ lệ mới mắc lao tiên phát và lao tái hoạt động tăng lên ở bệnh nhân HIV khi so sánh với những người không nhiễm HIV (Havlir 1999, Badri 2001). Các yếu tố dẫn tới tái hoạt hóa nhiễm lao ở bệnh nhân HIV chưa được xác định chi tiết và bệnh học của lao không phải luôn phụ thuộc vào giai đoạn suy giảm miễn dịch. Tỷ lệ mới mắc lao hậu sơ nhiễm tăng từ 5% lên 30% ở người nhiễm HIV-1. Nguy cơ phát bệnh lao hoạt động ở bệnh nhân nhiễm lao tiềm tàng (LTBI) là khoảng 8% mỗi năm ở người nhiễm HIV so với mức 5-10% cả đời ở người không nhiễm HIV (UNAIDS 2006). Mặc dù đã có các điều trị lao đầy đủ, tỷ lệ mắc và

tử vong vẫn tăng lên ở bệnh nhân HIV so với bệnh nhân lao không nhiễm HIV (Manas 2004, Whalen 2000). Khi phần lớn các NTCH, kể cả các mycobacteria khác (*M. avium* complex), đều xảy ra ở giai đoạn muộn của nhiễm HIV, bệnh nhân có thể mắc lao ở bất cứ giai đoạn nào, không kể đến lượng CD4 lưu hành là bao nhiêu (Ackah 1995). Trên 50% số ca lao phổi xảy ra ở bệnh nhân có CD4 trên 200 (Badri 2001). Gần đây, người ta thấy nguy cơ mắc lao đã tăng rõ rệt trong năm đầu sau khi chuyển đổi huyết thanh HIV (Sonnenberg 2005). Tuy nhiên, tỷ lệ mắc lao toàn thể cao hơn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (Wood 2000) và lao là căn nguyên gây tử vong hàng đầu ở những người nhiễm HIV, chiếm tới 1/3 số tử vong do AIDS trên toàn thế giới.

### **Biểu hiện lâm sàng**

Nguy cơ phát bệnh lao ở bệnh nhân nhiễm lao tiềm tàng (LTBI) là khoảng 8% mỗi năm ở người nhiễm HIV so với mức 5-10% cả đời ở người không nhiễm HIV (UNAIDS 2006). Bệnh học của lao phụ thuộc vào giai đoạn của suy giảm miễn dịch. Khi LTBI được hoạt hóa ở giai đoạn sớm của HIV, biểu hiện lâm sàng giống như lao ở người không nhiễm HIV với sốt, mồ hôi trộm và sụt cân.

#### *Lao phổi*

Cũng như ở bệnh nhân HIV âm tính, đặc điểm điển hình của lao phổi ở bệnh nhân HIV có CD4 trên 200 là thâm nhiễm thùy trên có hoặc không kèm theo hang và u hạt luôn có trong các tổn thương. Ho và ho ra máu thường gặp. Các đám mờ không rõ bờ thường có trên phim phổi và hạch trung thất to. Khi suy giảm miễn dịch nặng hơn, các biểu hiện không điển hình ở phổi, hoặc lao màng phổi trở nên nhiều hơn. Các triệu chứng phế quản phổi như ho và ho ra máu thường không gặp ở giai đoạn muộn của HIV. Do CD4 là cần thiết để tạo tổn thương u hạt, các tổn thương này sẽ không gặp khi xét nghiệm mô học các bệnh phẩm từ bệnh nhân AIDS (Nambuya 1988). Khi suy giảm miễn dịch nặng hơn, mycobacteria lan tỏa theo đường máu hoặc bạch huyết thường xuyên hơn dẫn tới bệnh cảnh lao kê (Elliott 1993) hoặc lao khu trú ngoài phổi (Mayanja-Kizza 2001).

#### *Lao ngoài phổi*

Lao ngoài phổi xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đồng nhiễm có CD4 dưới 200. Biểu hiện khu trú ngoài phổi thường gặp nhất là hạch cổ. Các hạch lao thường to, cứng và không đau khi sờ nắn. Các biểu hiện khác cũng hay gặp là sốt, mệt mỏi, các hạch apxe hóa và rò.

Lao màng não thường biểu hiện bằng các tiền triệu không đặc hiệu như đau đầu, buồn nôn và nôn, sau đó nhiệt độ tăng và các biểu hiện kích thích màng não. Màng não vùng nền sợ hay bị

tổn thương nhất và liệt các dây thần kinh sọ (III và VI) là hay gặp. Liệt nửa người hoặc 2 chân, hôn mê, co giật cũng có thể xảy ra. Khi có các triệu chứng và dấu hiệu nghi ngờ, cần chọc DNT sớm.

Các biểu hiện khác ngoài phổi là viêm màng ngoài tim, viêm xương khớp, lao sinh dục tiết niệu hoặc lao da. Tổn thương lao có thể còn ở tuyến thượng thận gây nên bệnh Addison. Mọi cơ quan có thể bị lao.

#### *Lao kê hoặc lao lan tỏa*

Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào số lượng các tổn thương u hạt nhỏ (lat. *milium effusum*) và vị trí của chúng. Phổi có thể bị tổn thương và sẽ thấy hình ảnh nhiều nốt mờ nhỏ trên phim X quang. Nếu chỉ dùng X quang, không thể phân biệt lao kê với *Cryptococcus* tại phổi. Lao kê lan tỏa có thể lan tới bụng. Ở các bệnh nhân có sốt và đau bụng, cổ chướng, lao màng bụng phải được đưa vào chẩn đoán phân biệt. Tổn thương gan và lách có thể được phát hiện bằng siêu âm.

#### **Chẩn đoán**

Các bước chẩn đoán lao ở bệnh nhân HIV cũng không khác so với bệnh nhân có miễn dịch bình thường (Lange 2004). Khi chẩn đoán phân biệt, cần phân biệt lao với các bệnh do mycobacteria không phải lao (tức là MAC), *Cryptococcus*, *Histoplasma*, sarcoidosis, u lympho và các khối u đặc ác tính.

Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, vi sinh và X quang. Chụp X quang là rất hữu ích trong các trường hợp nghi ngờ lao.

Các thay đổi X quang trong lao thường không đặc hiệu và có thể thay đổi. Lao có thể giống với các bệnh phổi khác, nhưng lao phổi cũng có thể không có biểu hiện gì trên phim. Các hình ảnh kinh điển là các đám mờ ở thùy trên, có hoặc không có hang và hạch trung thất to. Calci hóa và sẹo có thể là bằng chứng của lao phổi cũ và một bằng chứng cho đợt tái phát. Ở lao kê, phim X quang cho thấy hình ảnh nốt mờ nhỏ lan tỏa. Bệnh nhân lao phổi và CD4 thấp thường có tràn dịch màng phổi mà không có thâm nhiễm trên phim. Nếu nghi ngờ, có thể chụp CT ngực. Khi chẩn đoán lao ngoài phổi, cần chụp phim phổi để phát hiện ổ lao ở phổi cũng như siêu âm để xác định các apxe ở gan, lách, dày thành ruột hoặc cổ chướng.

Khi nghi ngờ lao phổi, cần lấy 3 mẫu đờm vào 3 buổi sáng khác nhau để soi và cấy. Nếu bệnh nhân ho không ra đờm, có thể kích thích tạo đờm bằng khí dung NaCl 3%. Cũng có thể hút dịch dạ dày buổi sáng để tìm mycobacteria. Dịch dạ dày có acid cần được cho vào dung

dịch đệm phosphate trước khi chuyển đến phòng xét nghiệm. Soi phết quần cần được chỉ định nếu vẫn nghi ngờ lao mà không tìm thấy AFB trong đờm (soi và cấy). Dịch tiết phết quần hoặc dịch rửa phết quần không hề vượt trội so với đờm khi chẩn đoán lao ở bệnh nhân HIV (Conde 2000), nhưng giúp phân biệt lao và các bệnh lý khác (Narayanswami 2003), đặc biệt khi nhiều bệnh lý phổi có thể cùng gặp ở bệnh nhân HIV. Trong trường hợp lao, xét nghiệm mô bệnh học mảnh sinh thiết xuyên phết quần có thể thấy hình ảnh u hạt bã đậu điển hình cho lao. Sau soi phết quần một ngày có thể lấy đờm xét nghiệm lại bởi khả năng tìm thấy AFB cao hơn sau thủ thuật cho dù không thấy vi khuẩn trong dịch rửa.

Đờm và các dịch khác khi lấy đều phải cấy để tìm vi khuẩn. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán lao là cấy được MTB trong môi trường lỏng hoặc rắn. Thường môi trường lỏng cho kết quả nhanh hơn: 2-4 tuần với môi trường lỏng và 3-5 tuần với môi trường rắn. Cấy được coi là âm tính nếu không tìm thấy vi khuẩn sau 6-8 tuần. Các vi khuẩn mycobacteria không điển hình thường mọc nhanh hơn MTB rất nhiều và có thể định danh tại các phòng xét nghiệm chuyên khoa trong 2 tuần. Mọi chủng MTB mới phân lập được đều cần xét nghiệm kháng thuốc.

Đờm và các bệnh phẩm khác (dịch tiết và dịch rửa phết quần) cần được nhuộm để tìm trực khuẩn lao dưới dạng trực khuẩn kháng cồn kháng toan (AFB). Độ nhạy và độ đặc hiệu của soi đờm bằng kính hiển vi là tối. Cần khoảng 5.000-10.000 vi khuẩn/ml để phát hiện được bằng kính hiển vi. Khoảng 50% số bệnh nhân cấy lao dương tính không có AFB trong 3 mẫu đờm liên tiếp. AFB đờm dương tính chỉ ở khoảng 5% số bệnh nhân không thấy tổn thương trên phim X quang thường (Ackah 1995). Ngoài ra, không phân biệt được lao với các mycobacteria không phải lao trên kính hiển vi. Nếu như bệnh nhân nhiễm HIV có CD4 trên 200 và tổn thương lao phổi điển hình có tỷ lệ AFB đờm dương tính tương tự như bệnh nhân không nhiễm HIV thì ở bệnh nhân HIV giai đoạn nặng và mắc lao, tỷ lệ AFB đờm dương tính giảm đi.

Để chẩn đoán lao ngoài phổi, các bệnh phẩm (máu tĩnh mạch có heparin, DNT, nước tiểu, dịch màng phổi, dịch màng ngoài tim và dịch màng bụng) cần được xét nghiệm. Sinh thiết hạch, màng phổi, màng bụng, dịch khớp, màng ngoài tim... cũng thích hợp cho chẩn đoán lao ngoài phổi do có thể tìm được AFB và tổn thương u hạt điển hình trên mảnh sinh thiết.

Rõ ràng là nhuộm acid fast nhanh nhưng kém nhạy và kém đặc hiệu, trong khi nuôi cấy vi khuẩn thì rất nhạy và đặc hiệu nhưng phải mất ít nhất 2 tuần. Trong những năm vừa qua, kỹ thuật sinh học phân tử đã được áp dụng để chẩn đoán nhanh và có thể phát hiện DNA của vi

khuẩn trong bệnh phẩm bằng PCR. PCR tìm lao cho kết quả nhanh hơn nuôi cấy và độ nhạy, độ đặc hiệu lại cao hơn so với soi. Biện pháp này đặc biệt có ích để phân biệt các loài vi khuẩn khi trực khuẩn kháng cồn kháng toan được tìm thấy trên kính hiển vi. Trong tình huống này, MTB-PCR dương tính có độ nhạy trên 95%. Tuy nhiên độ nhạy của MTB-PCR giảm xuống còn 40-77% đối với các mẫu đờm âm tính (Barnes 1997). Do với các ca AFB đờm âm tính, PCR có thể cho kết quả âm tính giả nên luôn phải đặt câu hỏi với kết quả PCR.

Đối với lao ngoài phổi, khi nhuộm soi thường âm tính, hoặc khi cần chẩn đoán nhanh, ví dụ trong lao màng não, cần tiến hành MTB-PCR thường quy. Để làm PCR, bệnh phẩm sinh thiết không gắn trên fomalin mà giữ trong môi trường “HOPE” (Hepes-glutamic acid buffer-mediated organic solvent protection effect) (Olert 2001).

Khi nghi ngờ lao, người ta khuyến cáo thực hiện phản ứng da tuberculin (PPD). Kết quả phản ứng da tuberculin dương tính có thể cho thấy đáp ứng miễn dịch nhớ với kháng nguyên MTB trước đây hoặc đang diễn ra, không nhất thiết là bệnh lao hoạt động. PPD dương tính còn gặp ở những bệnh nhân đã từng được tiêm vacxin BCG hoặc bệnh nhân đã từng tiếp xúc với mycobacteria không điển hình. Ngoài ra, ở bệnh nhân HIV có CD4 dưới 200, phản ứng da tuberculin thường âm tính giả (Fisk 2003). Phản ứng chỉ được tiến hành theo phương pháp tiêm trong da vùng mặt trước cẳng tay được Mendel và Mantoux mô tả. Liều tiêu chuẩn được WHO và IUATLD khuyến cáo là 2 TU trong 0,1 ml PPD RT23/Tween 80. Ở Mỹ và một số nước khác, người ta dùng liều 5 TU PPD-S, về độ mạnh là tương tự. Sau khi tiêm 48-72 giờ, đường kính của quầng thâm nhiễm (không phải là quầng đỏ) sẽ được đo (Sokal 1975). Thử nghiệm dương tính nếu đường kính quầng thâm nhiễm trên 5 mm. Đối với bệnh nhân HIV, đường kính quầng thâm nhiễm  $\geq 5$  mm được coi là dương tính theo định nghĩa của IDSA (Jasmer 2002). Hướng dẫn của IDSA được thiết lập trên các nghiên cứu lâm sàng với 5 TU PPD-S tiến hành tại Mỹ và do đó không thể áp dụng trực tiếp cho các nước khác nếu dùng các kháng nguyên khác.

Trong những năm gần đây, các biện pháp xét nghiệm mới để phát hiện MTB đã được tạo ra, gọi là xét nghiệm  $\gamma$ -interferon máu. Hiện đã có 2 xét nghiệm: ELISPOT (T-SPOT-TB Test) và ELISA (Quantiferon-Gold-in-tube Test); chúng phát hiện sự tiết  $\gamma$ -interferon của tế bào đơn nhân trong máu tĩnh mạch đặc hiệu với các peptide của MTB (ESAT-6 và CFP-10). Các xét nghiệm này nhạy hơn và đặc hiệu hơn và vượt trội so với PPD ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (Chapman 2002, Dheda 2005, Ferrara 2006). Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, một tỷ lệ đáng kể kết quả ELISA là không xác định và ứng dụng của các xét nghiệm này ở bệnh nhân nhiễm HIV có CD4 thấp vẫn cần phải xem xét thêm trên lâm sàng.

## **Điều trị**

Thuốc bậc 1 bao gồm rifampin (RMP), rifabutin (RB), isoniazid (INH), ethambutol (EMB) và pyrazinamide (PZA). Isoniazid và rifampin là 2 thuốc mạnh nhất. Thuốc bậc 2 bao gồm streptomycin, amikacin, capreomycin, prothionamide, moxifloxacin, levofloxacin, cycloserine và linezolid. Streptomycin không có dạng uống và phải được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp; chỉ nên dùng nó trong phác đồ nếu 1 trong các thuốc bậc 1 bị chống chỉ định (kháng thuốc, độc tính...).

Đối với các ca lao phổi không biến chứng, có thể điều trị bằng phác đồ chuẩn 6 tháng cho cả bệnh nhân nhiễm HIV lẫn bệnh nhân không nhiễm HIV. Để tránh kháng thuốc, lao hoạt động cần được điều trị bằng 4 thuốc trong giai đoạn đầu. Phác đồ chuẩn bao gồm 2 tháng rifampin, isoniazid, ethambutol và pyrazinamide, sau đó là 4 tháng rifampin và isoniazid. Liều dùng được liệt kê trong Bảng 1. Trong giai đoạn tấn công, cả 4 thuốc cần được dùng cho tới khi có kết quả kháng sinh đồ cho thấy chủng lao là nhạy.

Cần cho bệnh nhân nhập viện để tránh lây lan, cho tới khi nào thời kỳ lây đã hết nhờ điều trị. Chùng nào còn phát hiện được AFB trong đờm hoặc dịch rửa phế quản, bệnh nhân cần được điều trị cách ly. Thời kỳ lây nhiễm của một bệnh nhân lao phổi phụ thuộc mức độ lan tỏa của thâm nhiễm và hang. Cần xét nghiệm đờm thường xuyên (hàng tuần trong thời gian đầu tấn công) để xem có còn AFB khi soi hiển vi hay nuôi cấy còn mọc không. Mức độ lây nhiễm sẽ giảm đi khi AFB liên tục âm tính khi soi. Nguyên tắc là cần cách ly đến khi không phát hiện được AFB trong 3 mẫu đờm lấy trong 3 ngày khác nhau. Tuy nhiên, cấy đờm vẫn còn có thể dương tính một vài tuần sau khi soi đã âm tính. Bệnh nhân lao đa kháng thuốc cần được cách ly cho tới khi cấy đờm âm tính.

Thất bại điều trị xảy ra khi có kháng thuốc, tuân thủ kém hoặc thời gian điều trị không đủ (Sonnenberg 2001, Korenromp 2003). Nếu cấy đờm vẫn dương tính sau 2 tháng, hoặc trong trường hợp phác đồ ban đầu khác với phác đồ 4 thuốc chưa rifampin và isoniazid, thời gian điều trị có thể phải kéo dài tới 9 tháng hoặc hơn (tức là điều trị duy trì phải kéo dài 7 tháng hoặc hơn). Cần điều trị dài hơn 6 tháng cho bệnh nhân AIDS, lao phổi có hang hoặc lao màng não. Mặc dù điều trị ban đầu thành công, lao tái phát vẫn xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân HIV dương tính so với người không nhiễm HIV (Sonnenberg 2001).

## **Tác dụng phụ của thuốc**

Các tác dụng phụ hay gặp và nặng nhất của các thuốc được trình bày trong Bảng 1.

Do INH gây bệnh lý thần kinh ngoại vi nên cần được điều trị cùng với pyridoxine (vitamin B6) để tránh tác dụng phụ này.

Trước và trong khi điều trị ethambutol, cần kiểm tra sắc giác do thuốc ảnh hưởng tới thần kinh thị giác. Liều ethambutol và pyrazinamide cần được điều chỉnh ở bệnh nhân suy thận. Đối với bệnh nhân có bệnh gan (bao gồm viêm gan do thuốc), các thuốc bậc 1 sẽ bị ảnh hưởng vì rifampin, isoniazid và pyrazinamide đều làm trầm trọng tổn thương gan. Lúc này có thể thử phối hợp ethambutol, streptomycin, cycloserine, moxifloxacin và/hoặc linezolid. Do điều trị kiểu này tương tự như điều trị lao đa kháng, các bệnh nhân cần được điều trị tại các trung tâm chuyên ngành. Khám thính lực khi điều trị streptomycin.

Sau khi đã bắt đầu điều trị lao, cần theo dõi men gan, creatinine và công thức máu thường xuyên (hàng tuần trong 2 tháng đầu, sau đó mỗi 4 tuần). Tăng acid uric máu cũng thường gặp khi điều trị pyrazinamide. Con đau khớp nhẹ không phải gout có thể điều trị bằng allopurinol và thuốc giảm đau không steroid. Đau khớp còn có thể do rifampin và rifabutin gây ra.

<b>Bảng 1: Các thuốc chống lao</b>				
<b>Thuốc lao</b>	<b>Liều khuyến cáo hàng ngày</b>	<b>Tác dụng phụ hay gặp</b>	<b>Tương tác thuốc</b>	<b>Bàn luận</b>
Rifampin (RMP) Còn có dạng tiêm tĩnh mạch	10 mg/kg  > 50 kg: 600 mg < 50 kg: 450 mg	tăng men gan, viêm gan nhiễm độc, dị ứng, sốt, rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng; nước tiểu/dịch cơ thể biến màu da cam, hạ tiểu cầu	rất nhiều tương tác: kích thích cytochrome p450, giảm hiệu quả viên uống tránh thai, với ARV xem bảng 3	Theo dõi chức năng gan
Rifabutin (RB)	300 mg/ngày	rối loạn tiêu hóa, nước tiểu/dịch cơ thể biến màu, tăng men gan, đau khớp	kích thích cytochrome p450 yếu hơn rifampin, với ARV xem bảng 3	Theo dõi chức năng gan, được ưa chuộng hơn rifampin khi điều trị cùng ART (xem bảng 3)
Isoniazid (INH) Có cả dạng tiêm TM và	5 mg/kg  Cao nhất 300	bệnh lý thần kinh ngoại vi, tăng men gan, viêm gan	Tránh ddC, d4T, ddI	tránh rượu, các tổn thương gan có sẵn

<b>Bảng 1: Các thuốc chống lao</b>				
<b>Thuốc lao</b>	<b>Liều khuyến cáo hàng ngày</b>	<b>Tác dụng phụ hay gặp</b>	<b>Tương tác thuốc</b>	<b>Bàn luận</b>
TB	mg/ngày, Bổ sung vitamin B6	nhiễm độc, các tác dụng thần kinh trung ương: loạn thần, co giật		
Ethambutol (EMB)	40-55 kg: 800 mg/ngày  56-75 kg: 1.2 g/ngày  76-90 kg: 1.6 g/ngày	viêm thần kinh thị, tăng uric máu, bệnh lý thần kinh ngoại vi (hiếm)	thuốc kháng acid có thể làm giảm hấp thu	khám sắc giác và thị giác trước điều trị, lặp lại mỗi tháng, chống chỉ định ở bệnh nhân có tổn thương thần kinh thị từ trước
Pyrazinamide (PZA)	30 mg/kg/ngày, cao nhất 2 g/ngày	đau khớp, tăng uric máu, viêm gan nhiễm độc, rối loạn tiêu hóa		tăng uric máu: các thuốc thải uric ra nước tiểu (allopurinol), theo dõi chức năng gan
Streptomycin (SM)  Chỉ tiêm bắp hoặc tĩnh mạch	0.75 – 1g /ngày Liều tích lũy tối đa 50 g  < 50 kg: 0.75 g/ngày > 50 kg: 1 g/ngày	tổn thương thần kinh thính giác và tiền đình, tổn thương thận, buồn nôn, phát ban, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm 3 dòng, thiếu máu tan máu		đo thính lực, không được vượt quá liều tích lũy; theo dõi chức năng thận; không dùng khi có thai
Amikacin  Chỉ tiêm bắp hoặc tĩnh mạch	1g /ngày Liều tích lũy tối đa 50 g	tổn thương thần kinh thính giác và tiền đình		đo thính lực, không được vượt quá liều tích lũy; theo dõi chức năng thận; không dùng khi có thai
Capreomycin  Chỉ tiêm bắp hoặc tĩnh mạch	15–30 mg/kg /ngày Tối đa 1 g/ngày Liều tích	tổn thương thận, hội chứng kiểu Bartter, tổn thương thần kinh thính giác		đo thính lực, không được vượt quá liều tích lũy; theo dõi chức năng thận; không dùng khi có thai



<b>Bảng 1: Các thuốc chống lao</b>				
<b>Thuốc lao</b>	<b>Liều khuyến cáo hàng ngày</b>	<b>Tác dụng phụ hay gặp</b>	<b>Tương tác thuốc</b>	<b>Bàn luận</b>
	lũy tối đa 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0.75 g			
Prothionamide	0,75 g - 1 g/ngày	rối loạn thần kinh trung ương, tổn thương gan, rối loạn tiêu hóa		tăng liều từ từ, theo dõi chức năng gan
Moxifloxacin (MOX) Còn có dạng tiêm TM	400 mg/ngày	rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, ảo giác		hoạt tính tương tự rifampin, kháng thuốc hiện vẫn hiếm
Levofloxacin Còn có dạng tiêm TM	500 hoặc 1000 mg/ngày	Rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh trung ương, rách gân (hiếm)		Không được cấp phép điều trị cho trẻ em. Ở người lớn nên dùng moxifloxacin hơn
Ciprofloxacin (CFL) Còn có dạng tiêm TM	500 BID hoặc 750 mg/ngày	rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh trung ương, rách gân (hiếm)		không được cấp phép điều trị cho trẻ em; ở người lớn ưu tiên dùng moxifloxacin
Cycloserine	10 – 15 mg/kg ngày  Tối đa 1,000 mg/ngày	rối loạn thần kinh trung ương, lú lẫn, chóng mặt, loạn thần, co giật, đau đầu	tăng tác dụng phụ thần kinh trung ương của INH và Prothionamide	chống chỉ định trong động kinh, tác dụng phụ thần kinh trung ương thường xảy ra trong 2 tuần đầu
Linezolid	600 mg ngày 2 lần	giảm tiểu cầu, thiếu máu, rối loạn thần kinh trung ương		bằng chứng về tác dụng lâm sàng chủ yếu từ các báo cáo ca bệnh, giá thành đắt

Bệnh nhân có tác dụng phụ nặng cần được điều trị nội trú. Các thuốc gây tác dụng phụ phải được ngừng lại. Cần tránh dùng lại thuốc nếu đã có rối loạn tiền đình xảy ra sau streptomycin, rối loạn thị giác do ethambutol hay suy thận, sốc hoặc giảm tiểu cầu do rifampin. Ngoài EMB, streptomycin và RMP (sốc, giảm tiểu cầu), điều trị có thể tiếp tục với các thuốc lao khác khi triệu chứng thoái lui, và các thuốc đó có thể được dùng lại từng thứ một, bắt đầu bằng loại thuốc ít khả năng gây tác dụng phụ đó nhất. Mọi thuốc phải được bắt đầu bằng liều thấp và tăng dần (Bảng 2). Khi không có tác dụng phụ nào xảy ra sau 3 ngày, có thể thêm các thuốc khác. Thuốc có khả năng gây tác dụng phụ lớn nhất sẽ là thuốc cuối cùng được dùng lại nếu không có lựa chọn nào khác.

Nếu viêm gan nhiễm độc xảy ra, cần phải dừng tất cả các thuốc cho tới khi bilirubin và transaminase về bình thường. Trong nhiều ca, có thể dùng lại thuốc gây viêm gan – thường là isoniazid, rifampin hoặc pyrazinamide – theo cách tăng liều dần dần mà không gây ra biến chứng gì về gan.

Nếu dùng thuốc bậc 2, cần kéo dài thời gian điều trị.

<b>Drug</b>	<b>Ngày 1</b>	<b>Ngày 2</b>	<b>Ngày 3</b>
INH	50 mg	300 mg	5 mg/kg/ngày (cao nhất 300 mg/ngày)
Rifampin	75 mg	300 mg	10 mg/kg/ngày (cao nhất 600 mg/ngày)
Pyrazinamide	250 mg	1000 mg	25 mg/kg/ngày (cao nhất 2.5 g/ngày)
Ethambutol	100 mg	500 mg	25 mg/kg/ngày trong 2 tháng sau đó 15 mg/kg/ngày
Streptomycin	125 mg	500 mg	15 mg/kg/ngày (cao nhất 1g/ngày)

### **ART và điều trị lao**

Không phụ thuộc vào tình trạng điều trị ART, lao phổi không hang, không biến chứng ở người nhiễm HIV có thể điều trị thành công bằng phác đồ chuẩn 6 tháng tương tự như người không nhiễm HIV (Burman 2001, Chaisson 1996, Hung 2003). Nếu đáp ứng điều trị chậm, ví dụ cây đờm vẫn mọc MTB sau 2 tháng, thời gian điều trị có thể phải kéo dài tới ít nhất 9 tháng.

Điều trị song song thuốc lao và ART cũng có nhiều vấn đề cần lưu ý như sau.

Phản ứng nghịch thường: Sau khi bắt đầu phác đồ lao, các bệnh nhân đang điều trị ART có thể có các phản ứng nghịch thường nhiều gấp 5 lần bệnh nhân không điều trị ART, ví dụ hạch to lên, sốt hoặc thêm các tổn thương thâm nhiễm ở phổi (Narita 1998, Breen 2005). Ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và MTB, hiện tượng bùng phát cấp tính của đáp ứng miễn dịch Th1 chống lại kháng nguyên mycobacteria có lẽ là căn nguyên của phản ứng đó (Bourgarit 2006).  
 Tuân thủ điều trị: vấn đề tuân thủ điều trị là rất khó do số lượng lớn viên thuốc và các tương tác giữa thuốc lao và thuốc kháng virus. Yếu tố quan trọng nhất cho thành công của điều trị lao là tuân thủ điều trị liên tục trong suốt quá trình điều trị. Nếu tuân thủ kém, kháng thuốc và thất bại điều trị là rất phổ biến. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo mọi bệnh nhân lao đều được điều trị bằng phác đồ có kiểm soát trực tiếp (DOT).

Tương tác thuốc: có nhiều tương tác dược lý giữa ARV và thuốc lao (Bảng 3, 4). Cả rifampin và PI đều được chuyển hóa qua P450 3A. Do nồng độ thuốc không thể dự báo được, điều trị đồng thời PI và rifampin là điều không được khuyến cáo (loại trừ ritonavir ± saquinavir và ritonavir-hyperboosted lopinavir) (OARAC DHHS Panel Guidelines October 2006) (Bảng 3). Phối hợp 2 NRTI và efavirenz hoặc phối hợp 3 NRTI là các lựa chọn có thể áp dụng điều trị HIV khi đang điều trị lao bằng rifampin. Thuốc thay thế cho rifampin là rifabutin (cũng thuộc nhóm rifamycine) có tác dụng kích ứng cytochrome P450-3A yếu hơn và có thể dùng cùng với PI mặc dù vẫn phải chỉnh liều (Bảng 4). Hiện chưa có các dữ liệu lâm sàng về sử dụng rifamycines và enfurvirtide hay tenofovir, nhưng cả 2 thuốc đều an toàn khi dùng do chúng không chuyển hóa qua cytochrome P450-3A.

<b>Bảng 3: Khuyến cáo các thuốc ARV khi sử dụng cùng Rifampin (OARAC DHHS Panel Guidelines October 2006, sửa đổi)</b>		
	<b>Chỉnh liều ARV</b>	<b>Chỉnh liều rifampin</b>
Fosamprenavir	Không dùng phối hợp	
Atazanavir	Không dùng phối hợp	
Indinavir	Không dùng phối hợp	
Nelfinavir	Không dùng phối hợp	
Ritonavir	Không	Không (600 mg/ngày)
Saquinavir	Không dùng phối hợp	
Lopinavir/ Ritonavir	Lopinavir/ ritonavir 3 viên + 300 mg Ritonavir ngày 2 lần	Không (600 mg/ngày)
Saquinavir/ Ritonavir	Saquinavir 400 mg ngày 2 lần, Ritonavir 400 mg ngày 2 lần	Không (600 mg/ngày)

Tipranavir	Không dùng phối hợp	
Efavirenz	600*- 800 mg/ngày	Không (600 mg/ngày)
Nevirapine	Không nên phối hợp	
Delavirdine	Không dùng phối hợp	

Ưu tiên: điều trị lao thể hoạt động luôn được ưu tiên hơn so với điều trị HIV. Khi lao xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (CD4 dưới 100), nguy cơ tử vong cao và cần phải điều trị cả 2 cùng lúc (Dean 2002). Thậm chí trong tình huống này, vẫn ưu tiên điều trị lao trước và tạm hoãn điều trị ART sau ít nhất 2 tuần. Khi phác đồ lao đã dung nạp tốt, có thể bắt đầu ART. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được theo dõi chặt do nguy cơ phản ứng nghịch thường và độc tính thuốc.

Với bệnh nhân lao có CD4 trong khoảng từ 100 đến 200/ $\mu$ l, phải điều trị lao ngay nhưng có thể trì hoãn ART trong 2 tháng tới khi số thuốc lao chỉ còn 2 loại trong phác đồ duy trì.

Khi lao xảy ra ở CD4 trên 200, có thể điều trị xong lao rồi mới bắt đầu ART.

Bệnh nhân đang điều trị ART thì lao xảy ra vẫn phải tiếp tục ART, tuy nhiên có thể phải thay đổi phác đồ để phù hợp với các thuốc lao (Dean 2002).

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng vẫn luôn có nguy cơ cao mắc lao cho dù đã điều trị ART (Lawn 2005a, b, Bonnet AIDS 2006), do chức năng của CD4 không được phục hồi hoàn toàn với ART (Sutherland 2006, Lange 2003).

<b>Bảng 4: Khuyến cáo các thuốc ARV khi sử dụng cùng Rifabutin (OARAC DHHS Panel Guidelines October 2006, sửa đổi)</b>		
	<b>Chỉnh liều ARV</b>	<b>Chỉnh liều rifabutin</b>
Amprenavir	Không	↓ 150 mg/ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần
Fosamprenavir	Không	↓ 150 mg/ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần
Atazanavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Darunavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần

Darunavir/ritonavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Indinavir	↑ 1000 mg ngày 3 lần	↓ 150 mg/ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần
Indinavir/ritonavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Nelfinavir	↑ 1000 mg ngày 3 lần	↓ 150 mg/ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần
Ritonavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Saquinavir	Không nên dùng cùng	
Lopinavir/ritonavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Saquinavir/ritonavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Tipranavir	Không	↓ 150 mg cách ngày hoặc 150 mg 3 lần/tuần
Efavirenz	Không	↑ 450-600 mg/ngày hoặc 600 mg 3 lần/tuần
Nevirapine	Không	Không (300 mg/ngày)
Delavirdine	Không nên dùng cùng	

### Điều trị lao tiềm tàng

Bệnh nhân lao tiềm tàng thường không có triệu chứng hay dấu hiệu nào, có vi khuẩn lao không hoạt động trong cơ thể và thường có phản ứng da PPD dương tính. Chẩn đoán dựa trên phản ứng da dương tính hoặc IFN- $\gamma$  dương tính trong máu. Họ nhiễm lao, không mắc lao hoạt động và không lây cho người khác. Các chuyên gia khuyến cáo điều trị lao tiềm tàng để dự phòng mắc lao. Theo Hướng dẫn của CDC Hoa Kỳ (2006), những người thuộc nhóm nguy cơ cao (nhiễm HIV, mới tiếp xúc ca bệnh lao, người có thay đổi xơ trên phim phổi tương ứng với lao cũ, bệnh nhân ghép tạng, bệnh nhân suy giảm miễn dịch do các lý do khác như điều trị prednisone hoặc thuốc đối kháng TNF- $\alpha$ ) đều nên được điều trị nếu phản ứng da  $\geq 5$ mm.

Ngoài ra, điều trị lao tiềm tàng còn được cung cấp cho những người thuộc các nhóm nguy cơ cao khác (người mới đến vùng có tỷ lệ mắc cao, người nghiện chích ma túy, nhân viên y tế, nhân viên phòng xét nghiệm mycobacteria, trẻ em dưới 4 tuổi, hoặc trẻ em/vị thành niên mới tiếp xúc với người lớn trong nhóm nguy cơ cao) nếu phản ứng da  $\geq 10$  mm.

Để điều trị lao tiềm tàng, một đợt INH (300 mg/ngày) trong 9 tháng kết hợp pyridoxine là phác đồ được khuyến cáo. Một phác đồ thay thế là RMP 600 mg/ngày. Một bản tổng kết Cochrane gần đây đã cho thấy phác đồ ngắn (2 tháng) gồm nhiều thuốc (RMP+PZA) đã phải ngừng do các tác dụng phụ ở gan nhiều hơn khi so sánh với INH đơn trị (Woldehanna 2004). Nói chung không nên dùng RMP+PZA cho điều trị lao tiềm tàng (CDC Guidelines, 2006).

Bệnh nhân HIV nhiễm lao tiềm tàng có nguy cơ cao biểu hiện thành lao hoạt động nếu so sánh với nhóm chứng không nhiễm HIV. Hiệu quả của điều trị dự phòng INH trong phòng bệnh lao ở người nhiễm HIV mắc lao tiềm tàng đã được chứng minh ở một số nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (Bucher 1999, Elzi 2007). Tuy nhiên, bệnh nhân chưa điều trị ARV có phản ứng da tuberculin âm tính không có lợi ích gì từ điều trị dự phòng cả tiên phát (Bucher 1999) lẫn thứ phát (Churchyard 2003). Ngoài ra, hóa dự phòng bằng INH không hề có tác dụng lên tỷ lệ tử vong chung ở những bệnh nhân đó (Woldehanna 2004). Áp dụng điều trị dự phòng INH cho mọi bệnh nhân HIV ở một quốc gia có tỷ lệ nhiễm lao cao sẽ chỉ giảm tỷ lệ mới mắc lao từ 11,9 xuống 9,0 trong 100 người-năm (Grant 2005). Mặc dù ART có tác động tốt lên tiên lượng của bệnh nhân mắc lao hoạt động và được điều trị, tác động của ART lên bệnh nhân LTBI hiện còn chưa rõ.

### **Lao kháng thuốc: lao đa kháng (MDR) và lao siêu kháng (XDR)**

Lao đa kháng (MDR TB) có nghĩa là chủng lao kháng với ít nhất RMP và INH, 2 thuốc lao tốt nhất. Mặc dù số ca lao ở nhiều nước công nghiệp đã giảm trong những năm gần đây, tỷ lệ lao đa kháng thuốc vẫn tăng lên ở nhiều nước. Ở Đức năm 2004, 13,9% số chủng lao phân lập được đã kháng với một trong số các thuốc tiêu chuẩn; 2,5% số chủng là đa kháng (RKI 2006). Trong tương lai, số bệnh nhân lao đa kháng thuốc sẽ còn tăng trên toàn thế giới. Ở một số vùng như Baltic, tỷ lệ kháng INH đã cao hơn 25% (Morozova 2003). Khi đó, việc chọn thuốc điều trị lao tiềm tàng sẽ khó khăn.

Nếu được, bệnh nhân lao đa kháng thuốc cần được điều trị trong các trung tâm chuyên ngành có kinh nghiệm về thuốc lao bậc 2 và không được cho ra viện cho tới khi cấy đờm nhiều lần âm tính. Tùy vào kết quả kháng thuốc mà có thể dùng phối hợp EMB, streptomycin, cycloserine, moxifloxacin và/hoặc linezolid.

Lao siêu kháng (XDR TB) được WHO định nghĩa (Global Task Force on XDR TB) là lao kháng với ít nhất RMP và INH, đồng thời kháng với fluoroquinolones (moxifloxacin và levofloxacin) và với ít nhất 1 thuốc tiêm (capreomycin, kanamycin và amikacin) (Report WHO/HTM/TB/2006.375, World Health Organization, Geneva, 2006).

Khái niệm XDR TB được dùng lần đầu năm 2006 bởi CDC trong một báo cáo về lao đa kháng có được sau khi thực hiện giám sát xét nghiệm từ nhiều nước (CDC report, Nature Medicine volume 13, number 3, 295-298, March 2007). Chủng lao nguy hiểm này xuất hiện lần đầu vào năm 2005 ở Tugela Ferry, một làng nhỏ thuộc Nam Phi. Chủng lao đó không đáp ứng với bất cứ thuốc lao nào đã biết và đã giết chết 52 trong số 53 người nhiễm (tất cả đều nhiễm HIV) chỉ trong vòng vài tuần từ khi chẩn đoán. Từ đó, các chủng lao siêu kháng đã xuất hiện ở khắp nơi trên thế giới. Tỷ lệ lao siêu kháng trong số các ca đa kháng ở Mỹ, Latvia và Hàn Quốc lần lượt là 4%, 19% và 15%.

Một số ca đã được chữa khỏi dựa trên kết quả xét nghiệm kháng thuốc. Thành công của điều trị phụ thuộc rất nhiều vào mức độ kháng, độ nặng của bệnh và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=7898177>
2. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:225-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11326821>
3. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1497-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15220119>
4. Bonnet MM, Pinoges LLP, Varaine FFV, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006; 20:1275-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=16816556>
5. Bourgarit A, Crcelain G, Martinez V, et al. Explosion of a tuberculin-specific TH1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients. *AIDS* 2006; 20:F1-F7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16511406>
6. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2006, 61:791-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=16844730>
7. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005;19:1201-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15990574>
8. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15578375>
9. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56. <http://amedeo.com/lit.php?id=16579856>
10. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999;13:501-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10197379>
11. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=11435233>

## ***Mycobacteria không điển hình (MAC)***

Nhiễm *Mycobacteria không điển hình* thường đồng nghĩa với nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC). Mặc dù MAC là mầm bệnh phổ biến nhất, còn nhiều loại mycobacteria khác gây bệnh cảnh tương tự, ví dụ *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* hay *M. genavense*. Vi khuẩn MAC gặp ở nhiều nơi và có thể tìm thấy ở nhiều loài động vật khác nhau, trên mặt đất, trong nước và trong thức ăn. Dự phòng phơi nhiễm do đó là không khả thi. Đồng thời cũng không cần thiết phải cách ly bệnh nhân. Cho dù MAC có thể được phát hiện trong đờm hoặc phân của bệnh nhân không triệu chứng (ký sinh), chỉ những bệnh nhân có CD4 dưới 50 mới phát bệnh (Horsburgh 1999). Trước khi có HAART tỷ lệ mắc tới 40% số bệnh nhân AIDS (Nightingale 1992).

Bệnh nay đã rất hiếm ở các nước công nghiệp phát triển (Karakousis 2004). Tuy nhiên, nó vẫn quan trọng bởi bệnh đã biến chuyển thành một bệnh mới trong kỷ nguyên HAART. Trước đây bệnh xảy ra dưới dạng mạn tính và lan tỏa, thường ở bệnh nhân có hội chứng suy mòn. Khi có HAART, MAC nay đã trở nên khu trú và gắn liền với hội chứng phục hồi miễn dịch. Bệnh nay có nhiều biểu hiện trước đây chưa từng gặp (xem dưới).

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Các triệu chứng của MAC lan tỏa đều không đặc hiệu. Khi CD4 dưới 100, sốt, sút cân và ỉa chảy luôn hướng ta nghĩ đến nhiễm mycobacteria không điển hình. Có thể kèm theo đau bụng. Như đã nói ở trên, nhiễm MAC *lan tỏa* nay đã rất hiếm.

Dạng *khu trú* nay gặp nhiều hơn. Dạng này bao gồm thể hay gặp nhất là apxe hạch, có thể xảy ra ở bất cứ nơi nào. Chúng tôi đã gặp apxe hạch cổ, bẹn và ổ bụng, một số tạo đường rò và thoái triển rất chậm thậm chí sau khi đã phẫu thuật. Mọi apxe xuất hiện khi điều trị HAART (với thể trạng suy giảm miễn dịch nặng) luôn gợi ý tới MAC! Ngoài tổn thương da, dạng khu trú của MAC còn có các thể viêm xương tủy (đặc biệt là cột sống cổ) và viêm khớp nhiễm khuẩn (gối, tay, ngón tay).

### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán dạng lan tỏa là khó. Cây máu (máu có heparin) cần được thực hiện ở một phòng xét nghiệm chuyên sâu. Mặc dù mycobacteria không điển hình thường mọc nhanh hơn trực khuẩn lao, việc nuôi cấy và phân biệt với lao cũng phải mất hàng tuần. Với các ca có biểu hiện thiếu máu, hút tủy thường đem lại thành công trong chẩn đoán. Nếu phát hiện được mycobacteria không điển hình trong phân, đờm hoặc dịch rửa phế quản-phế nang (BAL),



thường khó phân biệt giữa nhiễm khuẩn cần điều trị với ký sinh đơn thuần. Trong những trường hợp đó, không nên điều trị nếu không có các triệu chứng toàn thân. Điều này cũng đúng cho *Mycobacterium kansasii* (Kerbirou 2003).

Xét nghiệm thường cho kết quả tăng phosphatase kiềm (AP) – tăng AP ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng luôn gợi ý tới MAC. Tương tự như vậy, cần nghĩ tới MAC khi có triệu chứng thiếu máu và các triệu chứng toàn thân khác. Giảm 3 dòng ngoại vi, đặc biệt là thiếu máu, thường chỉ điểm nhiễm trùng của tủy xương. Siêu âm thấy gan lách to. Hạch thường to nhưng chủ yếu là số lượng tăng nhiều hơn so với kích thước (Gordin 1997). Cần chẩn đoán phân biệt với lao hoặc lymphoma.

Cần lấy bệnh phẩm trực tiếp từ các tổn thương khu trú do xác định mầm bệnh từ mù dẫn lưu từ apxe thường thành công.

### **Điều trị**

Điều trị MAC khi cấy dương tính là phức tạp. Tương tự như lao, đơn trị liệu là không đủ. Từ 1996, nhiều bác sĩ ưa thích phối hợp một macrolide (clarithromycin (C) hoặc azithromycin (A)) với ethambutol (E) và rifabutin (R) (Shafran 1996). Trong quá khứ, phác đồ này được dùng cả đời; hiện nay chỉ cần điều trị ít nhất 6 tháng là đủ và tới khi HAART đã làm tăng CD4 trên mức 100. Sau một nghiên cứu cho thấy có thể bỏ rifabutin (Dunne 2000), nghiên cứu đa trung tâm có chia ngẫu nhiên ACTG 223 đã khẳng định ích lợi về tỷ lệ sống sót của phác đồ 3 thuốc C+R+E so với C+E và C+R – tỷ lệ tử vong ở nhánh điều trị 3 thuốc đã giảm một nửa (Benson 2003).

Do nguy cơ tương tác thuốc, có thể bỏ rifabutin sau 1 vài tuần khi đã có tiến bộ về lâm sàng. Liều clarithromycin không nên vượt quá 500 mg ngày 2 lần. Trong ít nhất 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, số tử vong ở nhánh có liều clarithromycin cao hơn là nhiều hơn hẳn, lý do chưa rõ (Chaisson 1994, Cohn 1999). Có thể dùng azithromycin thay cho clarithromycin, giá thành cũng rẻ hơn và tương tác với men cytochrome P450 ít hơn. Azithromycin và clarithromycin có hiệu quả tương đương khi phối hợp với ethambutol (Ward 1998).

Đối với dạng nhiễm MAC lan tỏa, điều trị cần được theo dõi bằng cấy máu thường xuyên. Cấy máu cần phải âm tính sau 8 tuần là muộn nhất. Đối với dạng khu trú, đánh giá đáp ứng bằng lâm sàng lại tốt hơn. Mọi phác đồ điều trị MAC đều có nhiều tác dụng phụ và tương tác thuốc. Các thuốc dùng đồng thời, bao gồm cả HAART, cần được kiểm tra kỹ - cần chỉnh liều và đôi khi có chống chỉ định (xem phần Thuốc).

Các thuốc “để dành” như amikacin, quinolones hoặc clofazimine chỉ cần dùng đến trong một số ca hiếm. Cần xét nghiệm kháng thuốc đối với mọi mycobacteria không điển hình khi loại vi khuẩn không phải là MAC.

Chúng tôi thường ngừng điều trị nhiễm MAC khu trú khi apxe đã lành - thường phải mất vài tháng. Đối với một số ca cụ thể, có thể phải dùng đến steroid ngắn hạn. Tuy nhiên, không có hướng dẫn điều trị đặc hiệu cho nhiễm MAC khu trú.

### **Dự phòng**

Ở Hoa Kỳ, các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và giả dược đã cho thấy các macrolide như clarithromycin và azithromycin, cũng như rifabutin, làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong do MAC nếu dùng điều trị dự phòng tiên phát cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). Dự phòng cũng giúp giảm chi phí (Sendi 1999). Tuy nhiên, nhiễm MAC ngày càng hiếm ở châu Âu. Đồng thời do vấn đề tuân thủ và kháng thuốc, ngày càng ít bệnh nhân ở châu Âu phải điều trị dự phòng MAC (Lundgren 1997).

Với bệnh nhân thất bại điều trị HAART và chưa có phác đồ mới thay thế, có thể dự phòng bằng macrolide khi CD4 thấp (dưới 50). Liều azithromycin hàng tuần là thuận tiện cho bệnh nhân và có hiệu quả tương đương rifabutin uống hàng ngày (Havlir 1996).

Dự phòng tiên phát và điều trị duy trì có thể ngừng một cách an toàn khi CD4 trên 100 (Currier 2000, El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Có thể chỉ cần ức chế virus một phần là đủ gây ra phục hồi miễn dịch đặc hiệu với MAC (Havlir 2000). Phục hồi hoàn toàn do phục hồi miễn dịch là hoàn toàn có thể (Aberg 1998).

Điều trị/dự phòng MAC (liều hàng ngày)		
<b>Điều trị cấp</b>		
Ưu tiên	Clarithromycin + ethambutol + có thể rifabutin	Clarithromycin 1 viên 500 mg ngày 2 lần cộng với ethambutol 3 viên 400 mg hàng ngày cộng với rifabutin 2 viên 150 mg hàng ngày
Alternative	Azithromycin + ethambutol + possibly rifabutin	Azithromycin 1 viên 600 mg hàng ngày cộng với ethambutol 3 viên 400 mg hàng ngày cộng với rifabutin 2 viên 150 mg hàng ngày
<b>Điều trị duy trì</b>		Tương tự điều trị cấp tính nhưng không có rifabutin Ngừng nếu > 100 CD4 / $\mu$ l > 6 tháng
<b>Dự phòng tiên phát</b>		Xem xét khi CD4 < 50/ $\mu$ l Ngừng nếu > 100 CD4/ $\mu$ l > 3 tháng
Ưu tiên	Azithromycin	Azithromycin 2 viên 600 mg/tuần
Thay thế	Clarithromycin	Clarithromycin 1 viên 500 mg ngày 2 lần

## Tài liệu tham khảo

1. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=12660918>
2. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. *J Infect Dis* 1998; 178:1446-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9780266>
3. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
4. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
5. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10433575>
6. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. *Ann Intern Med* 2000; 133:493-503. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015162>
7. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
8. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=10766581>
9. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176:126-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=9207358>
10. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
11. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2000; 182:1658-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069237>
12. Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999; Suppl 3:S461-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10099120>
13. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:557-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=15336223>

14. [Kerbirou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? Clin Infect Dis 2003; 37: 1250-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14557971](http://amedeo.com/lit.php?id=14557971)
15. [Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, 16:153-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9390566](http://amedeo.com/lit.php?id=9390566)
16. [Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. J Infect Dis 1992, 165:1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1349906](http://amedeo.com/lit.php?id=1349906)
17. [Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9524832](http://amedeo.com/lit.php?id=9524832)
18. [Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8663871](http://amedeo.com/lit.php?id=8663871)
19. [Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999, 44:811-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10590283](http://amedeo.com/lit.php?id=10590283)
20. [Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931](http://amedeo.com/lit.php?id=8676931)
21. [Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated Mycobacterium avium complex infection after effective antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:734-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12416943](http://amedeo.com/lit.php?id=12416943)
22. [Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282](http://amedeo.com/lit.php?id=9827282)

## **Herpes simplex**

Nhiễm các virus herpes simplex khá phổ biến và là một vấn đề khó chịu đối với người nhiễm HIV. Khi thiếu hụt miễn dịch nặng (CD4 dưới 100), bệnh có khả năng diễn biến mạn tính. Cần phân biệt 2 virus. HSV-1 lây qua tiếp xúc trực tiếp với niêm mạc, cũng như qua hôn, và gây ra mụn phỏng herpes điển hình vùng miệng, ngứa, vị trí thường ở môi, lưỡi, lợi, niêm mạc má. HSV-2 lây qua đường tình dục và gây các tổn thương ở dương vật, âm đạo, âm hộ và hậu môn. Các tổn thương do HSV-2 làm tăng đáng kể sự lây truyền của HIV (Freeman 2006, Ouedraogo 2006). Các tổn thương herpes có nguy cơ lan rộng khi miễn dịch suy giảm. Trong những ca nặng, các cơ quan khác cũng có thể chịu ảnh hưởng, bao gồm thực quản (loét), thần kinh trung ương (viêm não), mắt (viêm giác-kết mạc, viêm màng bồ đào) và đường hô hấp (viêm phế nang, viêm phế quản). Trong những ca đó, khi tổn thương kéo dài trên 4 tuần, nhiễm herpes simplex trở thành một bệnh chỉ điểm AIDS.

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Biểu hiện của bệnh là phỏng nước ngứa và rát. Tổn thương ở miệng có thể làm bệnh nhân khó ăn. Đối với herpes ở sinh dục và hậu môn (viêm trực tràng), đại tiểu tiện sẽ rất đau. Tổn thương lan tỏa có thể xảy ra khi suy giảm miễn dịch nặng. Hạch vùng to. Các triệu chứng lâm sàng của thể herpes lan tỏa phụ thuộc vào cơ quan bị ảnh hưởng.

## **Chẩn đoán**

Chẩn đoán herpes ở miệng, sinh dục hay quanh hậu môn có thể chỉ bằng lâm sàng. Nếu có nghi ngờ, có thể ngoáy tổn thương cho vào môi trường nuôi cấy virus rồi chuyển nhanh đến phòng xét nghiệm. Chẩn đoán các tổn thương phủ tạng cần chẩn đoán mô học. Chẩn đoán đặc biệt khó đối với viêm não do HSV bởi dịch não tủy thường không giúp ích. Phản ứng huyết thanh chỉ có ích nếu nó âm tính (rất hiếm), chứng tỏ không có hiện tượng nhiễm HSV.

## **Điều trị**

Nói chung, mọi phương pháp điều trị, cho dù là tại chỗ, uống hay tĩnh mạch, cần được tiến hành sớm. Với bệnh nhân có hệ miễn dịch còn tốt và tổn thương rải rác, có thể điều trị bằng acyclovir kem hoặc mỡ bôi tại chỗ. Kem penciclovir cũng có hiệu quả tương tự acyclovir (Chen 2000) và ít kích thích hơn mặc dù đắt hơn.

Acyclovir vẫn là thuốc được lựa chọn hàng đầu cho điều trị toàn thân. Acyclovir ức chế DNA polymerase của virus herpes. Kháng thuốc rất hiếm gặp mặc dù trên thực tế thuốc đã được dùng từ năm 1977 (Levin 2004). Acyclovir nói chung dung nạp tốt và có tác dụng với cả HAV-1 và HSV-2. Các ca nặng với tổn thương lan tỏa ở da niêm mạc hoặc phủ tạng cần được điều trị ngay bằng acyclovir tĩnh mạch. Do nồng độ thuốc trong hệ thần kinh trung ương thấp hơn so với huyết tương, cần tăng liều khi điều trị viêm não. Nếu dùng acyclovir tĩnh mạch, cần kiểm tra chức năng thận.

Valacyclovir và famciclovir là các thuốc thay thế có hiệu lực tương đương acyclovir (Ormrod 2000, Conant 2002), nhưng lại đắt hơn (trên 100 euro mỗi tuần) và chưa được cấp phép điều trị cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Ưu điểm của chúng là khả năng hấp thụ đường uống tốt – liều uống ít thường xuyên hơn. Chỉ nên dùng các thuốc này khi acyclovir không có hiệu quả. Với các tổn thương dai dẳng, chúng tôi đã có những kinh nghiệm rất tốt với famciclovir, một tiền chất của penciclovir (Vinh 2006). Brivudin cũng là một thuốc thay thế tốt để điều trị HSV-1 và VZV. Tuy nhiên, chất này ức chế dihydropyrimidine dehydrogenase và có thể gây độc ty thể và giảm hiệu quả của HAART (U. Walker 2005, liên hệ cá nhân). Foscarnet chỉ nên dùng cho những ca ngoại lệ.

Các thuốc mới hơn, khác với acyclovir ở chỗ không ức chế DNA polymerase mà ức chế DNA helicase, có hiệu lực cao hơn acyclovir và dung nạp tốt qua các nghiên cứu trên động vật – chúng cần được nghiên cứu thêm (Kleymann 2002 + 2003).

Dược sỹ có thể tự pha chế một thuốc gây tê tại chỗ để điều trị triệu chứng đau của các tổn thương da. Đáng tiếc là dung dịch tetracaine (Herviros™) đã bị loại khỏi thị trường. Tuy nhiên, một số dược sỹ có thể pha dạng dung dịch tương tự.

### Dự phòng

Dự phòng tiên phát không được khuyến cáo. Tuy nhiên, một phân tích meta trên 2000 bệnh nhân từ 8 nghiên cứu ngẫu nhiên đã cho kết quả acyclovir có thể làm giảm nguy cơ mắc HSV và VZV tới trên 70%. Thậm chí tỷ lệ tử vong cũng giảm 22% (Ioannidis 1998). Tuy nhiên kết quả này đã kém quan trọng hơn trong kỷ nguyên HAART. Tuy nhiên, hiện vẫn nên điều trị bệnh nhân có hiện tượng tái phát liên tục bằng acyclovir hoặc valacyclovir liều thấp (DeJesus 2003, Warren 2004).

<b>Điều trị và dự phòng nhiễm HSV (liều hàng ngày)</b>		
<b>Điều trị cấp</b>		Thời gian 7-14 ngày
Ưu tiên	Acyclovir	Acyclovir 1 viên 400 mg 5 lần/ngày
Nặng		Acyclovir ½-1 ống 500 mg ngày 3 lần (5-10 mg/kg ngày 3 lần) i.v.
Thay thế	Valacyclovir	Valacyclovir 2 viên 500 mg ngày 3 lần
Thay thế	Famciclovir	Famciclovir 1 viên 250 mg ngày 3 lần
Thay thế	Brivudin	Brivudin 1 viên 125 mg mỗi ngày
<b>Dự phòng</b>		Không khuyến cáo

### Tài liệu tham khảo

- Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS* 2000, 11:568-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997497>
- Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
- DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2003,; 188: 1009-16. <http://amedeo.com/lit.php?id=14513421>
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006, 20:73-83.
- Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
- Kleymann G, Fischer R, Betz UA, et al. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat Med* 2002;8:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11927946>
- Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. *Herpes* 2003, 10:46-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=14577954>
- Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S248-57. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494896>

9. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000, 59:839-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=10804039>
10. Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006, 20:2305-13. <http://amedeo.com/lit.php?id=17117016>
11. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=1602361>
12. Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7:2271-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=17059383>
13. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valaciclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S258-66. <http://amedeo.com/lit.php?id=15494897>

## **Herpes zoster**

Herpes zoster là sự tái hoạt động của một nhiễm virus thủy đậu (varicella) trước đó, virus thường lưu trú lâu dài tại các hạch bạch huyết. Các đợt bệnh herpes zoster xảy ra cả ở những bệnh nhân HIV có tình trạng miễn dịch tốt và cũng gặp trong thời kỳ phục hồi miễn dịch (Martinez 1998). Khi suy giảm miễn dịch nặng, herpes zoster có xu hướng lan rộng. Ngoài việc lan ra một hoặc nhiều nốt da, bệnh nhân có thể có tổn thương nguy hiểm ở mắt (nhánh mắt của thần kinh V, với tổn thương giác mạc) và tai. Tổn thương đáng sợ nhất là tổn thương võng mạc (viêm võng mạc hoại tử). Các biến chứng thần kinh bao gồm viêm não màng não, viêm tủy và các dây thần kinh sọ khác (Brown 2001).

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Thường bệnh nhân có các tiền triệu như đau đầu, mệt mỏi và sợ ánh sáng, hiếm khi có sốt. Vùng da tổn thương lúc đầu có hiện tượng tăng cảm giác, sau đó xuất hiện ngứa và/hoặc đau trong vòng vài giờ hoặc vài ngày. Cảm giác đau có thể đi trước tổn thương vài ngày. Tổn thương thường tập trung thành từng khoanh (luôn 1 bên!), có các mụn nước trên nền ban hồng, xuất hiện ở một hoặc nhiều nốt da. Tổn thương sau đó loét, chảy máu và cuối cùng khô. Chúng cần được giữ khô và sạch để tránh bội nhiễm vi khuẩn.

Ảnh hưởng nhiều nốt da thường để lại hội chứng đau không đáp ứng điều trị. Đau sau zona có thể khẳng định nếu kéo dài trên 1 tháng (Gnann 2002).

### **Chẩn đoán**

Có thể chẩn đoán herpes zoster trên lâm sàng. Tuy nhiên, chẩn đoán có thể khó nếu tổn thương ở các chi và với các ca biến chứng phức tạp. Các ca điển hình thường không cần xét nghiệm gì thêm. Nếu còn nghi ngờ, có thể dùng tăm bông ngoáy tổn thương phồng nước và cho vào môi trường nuôi cấy virus rồi gửi tới phòng xét nghiệm. Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang cũng đáng tin cậy. Viêm não do VZV chỉ khẳng định được bằng PCR dịch não

tủy. Zona tai cần được nghĩ đến khi có mất thính lực bán cấp một bên và không phải lúc nào nhìn thấy được tổn thương bên ngoài. Có thể khám tai hoặc gửi bệnh nhân đến chuyên khoa tai mũi họng! Nếu có ảnh hưởng thị lực, áp dụng nguyên tắc như với viêm võng mạc CMV – gửi chuyên khoa mắt càng sớm càng tốt!

### **Điều trị**

Zona một nốt da có thể điều trị ngoại trú bằng acyclovir uống. Điều trị sớm là quan trọng. Điều trị toàn thân là cần thiết và liều cao hơn so với HSV. Nếu dùng dung dịch calamine, tổn thương sẽ khô nhanh hơn và đỡ đau hơn. Đeo găng! Các tổn thương rất dễ lây và những người chưa tiêm vacxin và chưa có tiền sử thủy đậu, đặc biệt phụ nữ có thai, không nên tiếp xúc gần với ca bệnh zona.

Các thuốc giảm đau (novaminsulfone hoặc tramadol) cần được kê rộng rãi. Các tổn thương phức tạp, nhiều nốt da hoặc zona mặt cần được điều trị bằng đường tĩnh mạch. Việc này có thể thực hiện ở phòng khám ngoại trú ban đầu nếu có chăm sóc điều dưỡng tốt.

Tương tự như HSV, một số thuốc khác có thể có tác dụng như valacyclovir, famciclovir và brivudin (xem HSV). Đối với bệnh nhân không nhiễm HIV, biểu hiện đau sau zona ít hơn nếu điều trị bằng các thuốc đó (Gnann 2002). Tuy nhiên valacyclovir, famciclovir và brivudin chưa được thử nghiệm rộng rãi ở bệnh nhân HIV và chưa được cấp phép điều trị cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Chúng cũng đắt hơn so với acyclovir. Kháng acyclovir có thể xảy ra ở gen thymidine kinase nhưng hiếm (Gershon 2001, Saint-Leger 2001). Trong trường hợp kháng thuốc, có thể dùng foscarnet.

Điều trị đau sau zona vẫn còn là một thách thức. Carbamazepine hoặc gabapentin chỉ có tác dụng một phần. Steroid nói chung không nên dùng (Gnann 2002).

### **Dự phòng**

Vacxin thủy đậu trước đây vốn bị chống chỉ định ở bệnh nhân HIV, nhưng nay theo một nghiên cứu đối chứng có giả dược, vacxin đã an toàn và hiệu quả nếu bệnh nhân có CD4 trên 400 (Gershon 2001) và nên cân nhắc tiêm vacxin khi huyết thanh chẩn đoán VZV âm tính. Nếu một người có huyết thanh âm tính và có tiếp xúc với VZV, có thể dùng hyperimmunoglobulin (2 mg/kg tĩnh mạch). Điều trị dự phòng tiên phát kéo dài là không nên. Tuy nhiên điều trị lâu dài bằng liều thấp có thể hữu ích nếu tái phát nhiều lần.



Điều trị và dự phòng nhiễm VZV (liều hàng ngày)		
<b>Đợt cấp</b>		Thời gian ít nhất 7 ngày
Ưu tiên	Acyclovir	
Nặng		
Thay thế	Valacyclovir	Acyclovir 1 viên 800 mg 5 lần/ngày
Thay thế	Famciclovir	Acyclovir 1-2 ống 500 mg ngày 3 lần (10 mg/kg ngày 3 lần) i.v.
Thay thế	Brivudin	Brivudin 1 viên 125 mg mỗi ngày
<b>Dự phòng</b>		Không khuyến cáo

### Tài liệu tham khảo

1. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001, 12:79-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=11236108>
2. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001, 8:32-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11867015>
3. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
4. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868668>
5. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33:2061-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11702291>

## ***Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML)***

PML là một bệnh mất myelin nặng nề của hệ thần kinh trung ương. Bệnh do JC virus gây ra, đây là một polyoma virus có ở khắp nơi. JCV được đặt tên theo chữ cái đầu của tên bệnh nhân đầu tiên mắc bệnh, từ bệnh nhân này người ta đã phân lập được virus DNA này năm 1971 (Major 1992). Không nên nhầm JC với hội chứng Jakob-Creutzfeld. Do tỷ lệ huyết thanh dương tính khá cao, tới 80%, người ta coi virus tồn tại tiềm tàng. Chỉ khi miễn dịch tế bào bị suy giảm, JCV sẽ tái hoạt động và gây ra bệnh lý. JCV xâm nhập thần kinh trung ương qua các bạch cầu, và tác động tới tác tế bào oligodendrocyte là các tế bào tạo ra bao myelin. Sự phá hủy các tế bào đó sẽ biểu hiện đại thể dưới dạng các điểm mất myelin. Vị trí chính của bệnh là chất trắng của bán cầu đại não, nhưng tiểu não và đôi khi chất xám cũng có thể tổn thương. Bệnh nhân thường có suy giảm miễn dịch nặng, nhưng không phải bắt buộc. Ngược lại với CMV hay MAC, PML không phải lúc nào cũng chỉ đi kèm nhiễm HIV giai đoạn cuối. Mặc dù CD4 thường dưới 100 khi biểu hiện bệnh, PML cũng có thể xảy ra ở CD4 trên 200. Tỷ lệ mới mắc không giảm rõ như các nhiễm trùng cơ hội khác. Bệnh chỉ đứng sau toxoplasma não trong danh sách các nhiễm trùng cơ hội thần kinh thường gặp (Antinori 2001).

Tiên lượng rất tồi trước khi có HAART. Thời gian sống trung bình từ lúc bắt đầu có triệu chứng đến lúc tử vong là chỉ khoảng 3-6 tháng. Bệnh nhân thường chết vì những biến chứng thứ phát sau khi nằm liệt giường nhiều tuần. Tiên lượng có tốt hơn chút ít nếu CD4 trên 200/ $\mu$ l (Berger 1998). Tiến triển của bệnh sẽ chậm hơn khi có HAART, và thậm chí có thể thoái lui hoàn toàn (Albrecht 1998). Tuy nhiên, kết quả không ngoạn mục như các NTCH khác: trong một nghiên cứu ở Tây Ban Nha trên 118 bệnh nhân PML được điều trị HAART, 64% vẫn sống sau 2.2 năm được chẩn đoán (Berenguer 2003). Thoái lui hoàn toàn không phải là một quy luật, thậm chí khi được điều trị HAART đầy đủ. Thoái lui hoàn toàn chỉ xảy ra ở PML thể viêm, tức là PML do hội chứng phục hồi miễn dịch (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003).

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Mặc dù các triệu chứng của PML rất đa dạng do vị trí của tổn thương mất myelin, PML vẫn có một số dấu hiệu và diễn biến chung. Ngoài các rối loạn về nhận thức (có thể nhẹ từ mức mất tập trung đến nặng là mất trí nhớ), các thiếu hụt thần kinh khu trú là rất điển hình cho PML. Liệt nửa người hoặc liệt 1 chi rất hay gặp, cũng như các thiếu hụt về nói và thị giác. Chúng tôi đã gặp một số bệnh nhân mù do PML. Các thiếu hụt đó có thể đơn độc và biểu

hiện ban đầu bằng những thay đổi nhỏ về phối hợp động tác, sau đó tiến triển nhanh tới mất chức năng. Các cơn co giật kiểu động kinh cũng có thể xảy ra. Mất cảm giác, sốt và đau đầu hiếm xảy ra và thường đặc trưng cho toxoplasma não.

### **Chẩn đoán**

Các nghi ngờ về lâm sàng của PML cần được nhanh chóng khẳng định bằng phim chụp. Tuy nhiên trên CT, tổn thương (giảm tỷ trọng) không rõ ràng. MRI nhạy hơn nhiều trong việc phát hiện số lượng và kích thước tổn thương, và trên MRI thường thấy các tổn thương tăng tín hiệu ở T2-weighted và FLAIR, giảm tín hiệu ở T1-weighted và không thấy tăng tín hiệu khi có gadolinium hay hiệu ứng khối. HAART có thể gây ra biểu hiện viêm và tăng tín hiệu rõ (xem hội chứng phục hồi miễn dịch). Tổn thương không ảnh hưởng tới chất xám do đây là bệnh não chất trắng. Cũng lưu ý: tổn thương gần như luôn bất đối xứng!

MRI cũng phân biệt được PML với toxoplasma não hay lymphoma. Tuy nhiên, các tổn thương lớn choán gần nửa bán cầu hay thấy trong sách giáo khoa không phải lúc nào cũng có. Mọi PML đều khởi đầu bằng tổn thương nhỏ - các tổn thương riêng rẽ, khu trú, đơn độc đều có thể xảy ra và không loại trừ được chẩn đoán. PML có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào trong não và không có vùng nào điển hình. Các tổn thương thường ở vùng thái dương chẩm hoặc quanh não thất, nhưng tiểu não cũng có thể bị. Việc quan trọng là các hình ảnh phải được một bác sỹ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm với PML đọc. Tuy vậy, đôi khi cũng khó phân biệt PML với nhiễm HHV-6 (Caserta 2004) hoặc bệnh não chất trắng do HIV (Langford 2002).

Chẩn đoán lâm sàng và phim như vậy không phải là khẳng định. Cần xét nghiệm thêm dịch não tủy. Nói chung, nếu không đồng nhiễm mầm bệnh nào khác, sẽ không có dấu hiệu viêm, mặc dù protein có thể tăng nhẹ. Rất hiếm thấy tăng tế bào, và trên 100 tế bào khiến chẩn đoán PML là không có khả năng xảy ra. Cần xét nghiệm dịch não tủy tìm JCV hoặc gửi đến phòng xét nghiệm có kinh nghiệm với JCV. Các phương pháp PCR mới hơn đã cho độ nhạy khoảng 80% và độ đặc hiệu trên 90%.

Khả năng PML sẽ rất cao khi có các nghi ngờ về lâm sàng, phim và PCR JCV dương tính. Trong các ca đó, không cần thiết phải sinh thiết não. Tuy nhiên, PCR âm tính không loại trừ chẩn đoán. Tải lượng JCV có thể thay đổi nhiều và không song hành với mức độ tổn thương (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). PCR JCV thậm chí còn ít hữu ích hơn trong kỷ nguyên HAART – nhiều bệnh nhân PML có tải lượng JCV trong dịch não tủy thấp hoặc không đo được (Bossolasco 2005). Sinh thiết não sẽ cần thiết cho các ca đó.

## Điều trị

Hiện chưa có điều trị đặc hiệu cho PML. Rất nhiều phương pháp như foscarnet, interferon, thuốc kích thích miễn dịch, steroid hay cytosine arabinoside cũng không còn được khuyến cáo (Hall 1998). Cidofovir và camptothecin là 2 thuốc đang được thảo luận. Người ta lo ngại rằng các thuốc này cũng có số phận tương tự trong các nghiên cứu đối chứng. Camptothecin là một thuốc ức chế phân bào nhóm alkaloid, ức chế topoisomerase I, một enzyme của nhân cần cho DNA và sự nhân bản của JCV (O'Reilly 1997). Hiện chỉ có một số nghiên cứu ca bệnh và nhóm bệnh nhân (Vollmer-Haase 1997, Royal 2003). Trong một nghiên cứu nhỏ không đối chứng, cidofovir có hiệu quả tốt ở một số ca chứ không phải tất cả (De Luca 2001, Gasnault 2001, Herrero-Romero 2001, Marra 2002, Wyen 2004). Nói chung chưa có hiệu quả thực sự nào được khẳng định. Kinh nghiệm của chúng tôi về thuốc này không tốt và trong một nghiên cứu hồi cứu 35 bệnh nhân, cidofovir thậm chí còn có tiên lượng tồi. Tuy nhiên, đây chỉ phản ánh rằng nghiên cứu không có đối chứng và cidofovir chỉ được dùng chủ yếu trong các ca nặng (Wyen 2004). Cidofovir chỉ nên áp dụng trong các ca ngoại lệ khi không có HAART tối ưu hoặc bệnh nhân vẫn tồi đi cho dù có HAART.

Theo quan điểm của chúng tôi, ưu tiên hàng đầu là tối ưu hóa ART cho các ca PML. Trong năm 1998, chúng tôi đã thấy tiên lượng được cải thiện đáng kể khi có HAART (Albrecht 1998). Điều này cũng đã được nhiều nhóm nghiên cứu khác khẳng định (Clifford 1999, Dworkin 1999, Gasnault 1999, Tantisiriwat 1999). Do sự hợp đồng giữa HIV và JCV đã được phát hiện in vitro, cần cố gắng ức chế tối đa HIV. Mặc dù đã có các ca bệnh vẫn tiến triển xấu cho dù có HAART, hiện nay HAART vẫn là hy vọng duy nhất cho bệnh nhân.

## Dự phòng

Hiện không có. Cả dự phòng phơi nhiễm cũng không thể.

### Điều trị và dự phòng PML

Cấp		
Ưu tiên	HAART	Đích cuối cùng là ức chế HIV và tạo được phục hồi miễn dịch
Thực nghiệm	Cidofovir	Cidofovir 5 mg/kg i.v. mỗi 7-14 ngày (thêm probenecid/bù dịch theo quy trình chuẩn, xem chương về Thuốc)
Dự phòng		Không có

## Tài liệu tham khảo

1. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 1998, 12:1149-1154. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677163>

## **Viêm phổi vi khuẩn**

Viêm phổi vi khuẩn xảy ra cả khi miễn dịch còn tốt (CD4 trên 200). Nó không liên quan chặt chẽ tới suy giảm miễn dịch và tỷ lệ mắc viêm phổi giảm đi không nhiều nếu so với các nhiễm trùng cơ hội khác từ khi có HAART. Nếu tái diễn nhiều lần (hơn 1 lần trong vòng 12 tháng trước), viêm phổi cấp có kháng định bằng X quang và nuôi cấy được coi là bệnh chỉ điểm AIDS. Tương tự như bệnh nhân không nhiễm HIV, viêm phổi cộng đồng cần phân biệt với viêm phổi bệnh viện. Cần hỏi tiền sử đi lại, đặc biệt đối với viêm phổi cộng đồng.

Các vi khuẩn thường gây viêm phổi cộng đồng ở bệnh nhân HIV nhất là phế cầu và *Hemophilus influenzae*. *Mycoplasma* cũng cần lưu ý, đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi. *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* và *Pseudomonas aeruginosa* cũng là các mầm bệnh thường gặp. *Legionella* hiếm gặp. Người sử dụng ma túy tĩnh mạch hay mắc viêm phổi cộng đồng hơn so với các nhóm bệnh nhân khác.

Viêm phổi bệnh viện thường do các mầm bệnh tại bệnh viện gây nên (*Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*). Trong những trường hợp đó, điều trị phụ thuộc đặc điểm kháng thuốc tại vùng và kinh nghiệm của bác sỹ (Gant 2000, Vogel 2000).

### **Dấu hiệu và triệu chứng/Chẩn đoán**

Bệnh cảnh điển hình là sốt cao cấp tính, ho khạc đờm. Bệnh nhân có thể đau khi thở do viêm màng phổi nhưng hiếm khi khó thở thực sự. Nghe phổi có thể phân biệt được với PCP. Nếu nghe được gì đó thì phần nhiều không phải là PCP! Chụp phim phổi sẽ giúp chẩn đoán. CRP tăng cao, LDH bình thường. Cần cấy máu khi nhiệt độ trên 38.5°C và trước khi điều trị. Cấy đờm là biện pháp đơn giản có thể giúp xác định căn nguyên trong gần ½ số ca - tuy nhiên việc sử dụng rộng rãi vẫn còn tranh cãi (Cordero 2002).

### **Điều trị**

#### *Đại cương*

Điều trị viêm phổi vi khuẩn ở bệnh nhân HIV cũng tương tự như bệnh nhân không nhiễm HIV. Đầu tiên cần bắt đầu bằng điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, không nên chờ kết quả cấy máu hoặc cấy đờm. Nhiều bệnh nhân HIV mắc viêm phổi vi khuẩn có thể được điều trị ngoại trú. Bệnh nhân có tình trạng miễn dịch kém, sốt cao (trên 39.5°C), tuân thủ kém, có dấu hiệu suy phủ tạng, rối loạn thần kinh trung ương (lú lẫn) và các dấu hiệu sinh tồn bị đe dọa (nhịp tim nhanh, thở nhanh, hạ huyết áp) và các bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) cần được nhập viện ngay.

Bù đủ dịch là rất quan trọng đối với mọi bệnh nhân. Nếu bệnh nhân vẫn ở khu điều trị thông thường, họ phải uống nhiều nước (hơn 2 lít/ngày). Việc sử dụng các thuốc long đờm hoặc làm loãng đờm như N-acetylcysteine hoặc các thuốc giảm ho hiện vẫn còn tranh cãi. Nếu điều trị đúng, có thể thấy đáp ứng tốt sau 48-72 giờ. Nếu bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, vẫn sốt liên tục, cần xem lại phác đồ sau 72 giờ. Cần lưu ý là các phác đồ bậc 1 hiện nay không còn tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa*!

#### *Thuốc điều trị*

Các thuốc dùng điều trị khá nhiều. Thậm chí penicillin cũng có thể dùng trong một số trường hợp – tùy thuộc đặc điểm kháng thuốc của phế cầu và HI. Bệnh nhân HIV thường bị dị ứng.

Các aminopenicillin có hiệu quả với *Hemophilus influenza* và nhiều vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên, khi kết hợp với acid clavulanic, nó lại có nhiều tác dụng phụ tiêu hóa hơn.

Các cephalosporin đường uống có phổ rộng chống lại nhiều vi khuẩn gram âm, đồng thời có hiệu quả tốt với phế cầu và Hemophilus. Tuy nhiên chúng khá đắt.

Các macrolide có tác dụng tốt với các vi khuẩn không điển hình như Mycoplasma, Chlamydia và Legionella – nhưng tỷ lệ phế cầu kháng macrolide ngày càng tăng (14% ở Đức). Các yếu điểm còn xảy ra ở các chủng Hemophilus.

Đối với quinolones, cần lưu ý rằng ciprofloxacin không hoặc có rất ít tác dụng với nhiều mầm bệnh quan trọng. Do đó nên dùng các quinolone mới.

Nếu bệnh nhân điều trị nội trú, cần điều trị đường tĩnh mạch nếu có thể. Khi đó, cần phối hợp ít nhất 2 kháng sinh.

Sau khi phân lập được vi khuẩn, cần điều trị theo đúng mầm bệnh, đặc biệt đối với vi khuẩn bệnh viện cần chọn theo đặc điểm kháng thuốc tại vùng đó và khuyến cáo của các nhà vi sinh.

#### **Dự phòng**

Vaccin Pneumovax™ có hiệu quả bảo vệ tốt. Cần tiêm vaccin cho mọi bệnh nhân HIV có miễn dịch đủ (CD4 trên 200).

<b>Điều trị theo kinh nghiệm viêm phổi vi khuẩn cộng đồng (liều hàng ngày) – giá thành có thể rất khác nhau</b>		
<b>Ngoại trú</b>		Thời gian 7-10 ngày
Nhẹ	Amoxicillin + clavulanic acid	1 viên 875/125 mg ngày 3 lần
Nhẹ	Clarithromycin	1 viên 500 mg ngày 2 lần
Nhẹ	Roxithromycin	1 viên 300 mg hàng ngày
Nhẹ	Cefuroxim	1 viên 500 mg ngày 2 lần
Nhẹ	Cefpodoxim	1 viên 200 mg ngày 2 lần
Nhẹ	Moxifloxacin	1 viên 400 mg hàng ngày
<b>Nội trú</b>		
Nặng	Piperacillin (+ tazobactam) + macrolide	Tazobac <sup>®</sup> 1 lọ 4.5 g TM ngày 3 lần <b>cộng với</b> roxithromycin 1 viên 300 mg hàng ngày <b>hoặc</b> clarithromycin 1 viên 500 mg ngày 2 lần
Nặng	Ceftriaxon + macrolide	Ceftriaxon 1 infusion à 2 g hàng ngày TM <b>cộng với</b> roxithromycin 1 viên 300 mg hàng ngày <b>hoặc</b> clarithromycin 1 viên 500 mg ngày 2 lần
Nặng	Cefuroxim + macrolide	Cefuroxim 1 infusion à 1.5 g ngày 3 lần TM <b>cộng với</b> roxithromycin 1 viên 300 mg hàng ngày <b>hoặc</b> clarithromycin 1 viên 500 mg ngày 2 lần
<b>Dự phòng</b>	Tiêm vaccin (pneumococcal polysaccharide)	Pneumovax 23 <sup>®</sup> xi lanh đóng sẵn, tiêm bắp

### Tài liệu tham khảo

1. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21:362-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072920>
2. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:226-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=10782708>
3. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=11741166>
4. Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. Chemotherapie Journal 2000, 1:3-23. <http://hiv.net/link.php?id=163>

## **Cryptosporidiosis**

Cryptosporidiosis là một bệnh ký sinh trùng đường tiêu hóa lây theo đường phân-miệng. Bệnh do đơn bào *Cryptosporidium parvum* gây nên (có 2 genotype, genotype 1 còn có tên *C.hominis*), và có thể gây bệnh cho cả người suy giảm miễn dịch lẫn người có miễn dịch bình thường (xem Chen 2002). Sau khi được mô tả lần đầu năm 1976, cryptosporidia đã trở thành căn nguyên quan trọng nhất và thường gặp nhất gây ỉa chảy trên toàn thế giới. Nguồn bệnh quan trọng là động vật, nước uống và thức ăn nhiễm bẩn. Thời kỳ ủ bệnh kéo dài khoảng 10 ngày. Trong khi bệnh thường tự khỏi sau vài ngày ở người khỏe mạnh và bệnh nhân HIV có CD4 trên 200/ $\mu$ l, thì ở bệnh nhân AIDS cryptosporidiosis thường diễn biến kéo dài. Đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (CD4 dưới 50), ỉa chảy có thể gây nguy hiểm tới tính mạng do mất nước và điện giải (Colford 1996). Khi đã mạn tính, cryptosporidiosis là bệnh chỉ điểm AIDS.

### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Ỉa chảy phân nước có thể nặng đến mức gây tử vong do mất nước và điện giải. Mỗi ngày đi ngoài 20 lần không phải là ít gặp. Đau quặn bụng cũng hay gặp, và thường có buồn nôn và nôn. Tuy nhiên các triệu chứng cũng có thể rất thay đổi. Thường không sốt. Đường mật đôi khi chịu ảnh hưởng và biểu hiện bằng tăng các men của mật. Viêm tụy cũng có thể xảy ra.

### **Chẩn đoán**

Khi gửi bệnh phẩm phân, cần thông báo cụ thể cho phòng xét nghiệm về hướng chẩn đoán. Nếu không như vậy, cryptosporidia có thể bị bỏ qua. Nếu phòng xét nghiệm có đủ kinh nghiệm và được hướng dẫn đúng, chỉ cần 1 mẫu phân là đủ. Kháng thể và các xét nghiệm chẩn đoán khác đều không có giá trị. Chẩn đoán phân biệt với các mầm bệnh gây ỉa chảy khác.

### **Điều trị**

Hiện chưa có điều trị đặc hiệu. Ỉa chảy sẽ tự hết nếu miễn dịch tốt, do đó bệnh nhân cần được điều trị HAART – và HAART thường làm bệnh thoái lui (Carr 1998, Miao 2000). Để đảm bảo bệnh nhân hấp thụ được ARV, cần điều trị triệu chứng bằng loperamide và/hoặc opium tincture (kê đơn có kiểm soát). Nếu cách này không thành công, điều trị bằng các thuốc chống ỉa chảy khác, thậm chí là sandostatin. Cần bù đủ dịch – thậm chí là bằng đường truyền.

Chúng tôi đã có những kết quả tốt trong một số ca riêng lẻ khi dùng thuốc diệt giun sán nitazoxanide (Cryptaz™ hoặc Alinia™). Nitazoxanide đã có hiệu quả trong một nghiên cứu



ngẫu nhiên nhỏ và có lẽ là thuốc đầu tiên có hiệu quả thực sự trong điều trị cryptosporidia (Rossignol 2001). Trong điều trị tiếp cận mở rộng của Mỹ, gần 2/3 số bệnh nhân đáp ứng với điều trị (Rossignol 2006). Vào tháng 6/2005, thuốc đã được cấp phép lưu hành ở Hoa Kỳ để điều trị ỉa chảy do cryptosporidia. Thuốc chưa được cấp phép cho bệnh nhân AIDS, cả ở Hoa Kỳ lẫn châu Âu, và điều này cũng sẽ không thay đổi trong tương lai gần. Một thuốc khác là rifaximine (Xifaxan™ 2400 mg), một dẫn chất rifampicin không hấp thu, đã được cấp phép ở Hoa Kỳ và có thể sẽ được phân phối sớm. Các kết quả trên bệnh nhân AIDS nhiễm cryptosporidium rất đáng khích lệ (Gathe 2005).

Nếu không đạt được phục hồi miễn dịch và các nhà cung cấp bảo hiểm y tế từ chối thì các cách điều trị còn lại rất hạn chế: paromomycin, một kháng sinh aminoglycoside không hấp thu, có dưới dạng bột và viên nén đã được nhiều bác sỹ dùng từ khi một nghiên cứu nhỏ không đối chứng cho kết quả tốt đối với ỉa chảy (White 2001). Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi duy nhất cho đến nay lại không cho thấy ưu thế nào của thuốc so với giả dược (Hewitt 2000). Phối hợp azithromycin có lẽ có hiệu quả (Smith 1998).

<b>Điều trị và dự phòng cryptosporidiosis (liều hàng ngày)</b>		
<b>Cấp tính</b>		
Điều trị triệu chứng	Loperamide + opium tincture	Loperamide 1 viên 2 mg 2–6 lần/ngày <b>hoặc</b> loperamide dung dịch 10 ml (10 ml = 2 mg) 2–6 lần/ngày <b>và/hoặc</b> opium tincture 1 % = 5–15 giọt ngày 4 lần
Điều trị triệu chứng	Octreotide	Sandostatin dung dịch tiêm 1 ống 50 µg tiêm dưới da ngày 2 lần hoặc 3 lần (tăng liều từ từ)
Thử nghiệm	Nitazoxanide	Nitazoxanide 1 viên 500 mg ngày 2 lần
Thử nghiệm	Rifaximin	Xifaxan™ 2 viên nén 200 mg ngày 2 lần
Thử nghiệm	Paromomycin + Azithromycin	Humatin Pulvis™ 1 viên nén 1 g ngày 3 lần cộng 1 viên nén 600 mg ngày 1 lần
<b>Dự phòng</b>		Dự phòng phơi nhiễm: không uống nước tại vòi

### **Dự phòng**

Hiện không có biện pháp dự phòng nào được chấp nhận, mặc dù các phân tích hồi cứu đã báo cáo tác dụng bảo vệ của rifabutin và clarithromycin (Holmberg 1998). Theo chúng tôi, quan trọng hơn là bệnh nhân không được uống nước tại vòi, ít nhất là ở các quốc gia có vấn đề về vệ sinh. Tránh tiếp xúc với phân người và động vật. Chúng tôi thấy rằng phần lớn bệnh nhân mắc bệnh trong các tháng hè sau khi đi bơi ở sông. Cryptosporidia kháng với hầu hết các thuốc khử trùng. Trong bệnh viện, việc sử dụng các biện pháp vệ sinh thông thường (găng tay!) là đủ. Không phải cách ly bệnh nhân nhưng không nên đặt họ cùng phòng với các bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác.

## **Cryptococcosis**

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* vẫn là một nỗi sợ hãi cho dù nó đã hiếm hơn ở nhiều vùng như châu Âu. Ở Mỹ và Đông Nam Á, cryptococcosis vẫn thường gặp và là một trong những bệnh chỉ điểm AIDS quan trọng nhất. *Cryptococcus neoformans* có lẽ được lây qua đường hô hấp. Các giọt chất thải của chim là một nguồn bệnh quan trọng. Nhiễm nấm ở phổi có thể tồn tại dưới dạng tiềm ẩn ở những bệnh nhân miễn dịch toàn vẹn, nhưng ở bệnh nhân HIV nấm luôn tạo thể bệnh lan tỏa. Ngoài phổi, khi lan qua đường máu biểu hiện lâm sàng chính của nấm là ở thần kinh trung ương. Xét nghiệm dịch não tủy là bắt buộc khi có nghi ngờ. Tuy nhiên, các biểu hiện chỉ ở da và viêm hạch cũng có thể xảy ra. Các biểu hiện ở tiết niệu sinh dục hay tiêu hóa đều hiếm.

Nhiễm *Cryptococcus* luôn xảy ra khi suy giảm miễn dịch nặng. Trong một nhóm 114 ca, 87% có CD4 dưới  $100/\mu\text{l}$ ; trung vị là  $30/\mu\text{l}$  (Weitzel 1999). Ngoài ra, nhiễm cryptococcus cũng có thể xảy ra khi có hội chứng phục hồi miễn dịch.

Nhiễm cryptococcus nếu không điều trị chắc chắn sẽ tử vong. Điều trị kéo dài, phức tạp và chỉ được phép điều trị nội trú. Tái phát là thường xuyên khi chưa có HAART (ít nhất 15% bệnh nhân). Ngày nay, tái phát đã hiếm hơn. Tiên lượng đã được cải thiện đáng kể và tỷ lệ tử vong đã giảm từ 64 xuống còn 15/100 bệnh nhân năm – cho dù tỷ lệ tử vong sớm vẫn giữ nguyên (Lortholary 2006).

### **Các triệu chứng và dấu hiệu**

Biểu hiện thần kinh trung ương với viêm não là biểu hiện thường gặp nhất (khoảng 80%). Bệnh nhân có triệu chứng sốt và đau đầu. Biểu hiện lú lẫn xuất hiện nhanh trong vài ngày. Rối loạn về dáng đi, thính lực và thị lực, liệt (đặc biệt các thần kinh sọ) cũng có thể xảy ra; và trong các ca đó, áp lực nội sọ luôn tăng! Tuy nhiên, các triệu chứng màng não thường không có. Trong bối cảnh của triệu chứng phục hồi miễn dịch, các triệu chứng lâm sàng thường không điển hình và có đặc điểm là các apxe lan tỏa (Manfredi 1999).

Biểu hiện ở phổi có các triệu chứng viêm phổi không điển hình với ho khan và đau ngực. Các tổn thương da ban đầu có thể giống u mềm lây và sau đó hợp lại thành các tổn thương to hơn và loét.

### **Chẩn đoán**

Nhiễm cryptococcus là một bệnh đe dọa tính mạng và tỷ lệ tử vong ở các nghiên cứu lớn là nằm trong khoảng 6% và 25% (Saag 2000). Không nên tốn thời gian cho các xét nghiệm

chẩn đoán. Cần khám và xét nghiệm phổi và thần kinh trung ương nhanh chóng khi có nghi ngờ (ví dụ xét nghiệm kháng nguyên Cryptococcus). Phim X quang phổi thường không biểu hiện gì đặc biệt; do đó, HRCT cần được thực hiện ngay nếu nghi ngờ có tổn thương phổi. Các kiểu hình ảnh rất đa dạng: các tổn thương nhỏ lan tỏa giống như lao, các thâm nhiễm rõ nét của viêm phế quản phổi, hình ảnh hang và giãn phế quản. Cần cố gắng xác định căn nguyên bằng BAL.

Cần chụp MRI sọ não nếu có các triệu chứng thần kinh. Tuy nhiên, khác với toxoplasma não và lymphoma não, phim MRI thường không bộc lộ nhiều và các tổn thương khối đơn độc hoặc đa ổ (cryptococcoma) là rất hiếm. Tuy vậy, áp lực nội sọ thường tăng (soi đáy mắt: phù gai).

Xét nghiệm quan trọng nhất của nhiễm cryptococcus là chọc dịch não tủy (sau khi đã soi đáy mắt và MRI). Có thể chẩn đoán đa số các ca bằng nhuộm mực tàu. Dịch não tủy cần được xét nghiệm đối với mọi ca có biểu hiện phổi hoặc các biểu hiện khác nghi ngờ nhằm loại trừ bệnh lý của thần kinh trung ương. Kháng nguyên cryptococcus trong máu (hiệu giá > 1:8) là một chỉ số tốt và luôn cần được xét nghiệm. Cây máu cũng thường dương tính. Với tổn thương da, có thể chẩn đoán bằng sinh thiết.

### **Điều trị**

Viêm màng não cần điều trị phối hợp các thuốc chống nấm trong giai đoạn cấp, sau đó điều trị duy trì bằng fluconazole (Saag 2000). Phối hợp thuốc giúp tránh kháng thuốc và giúp giảm thời gian điều trị cấp xuống còn 4-6 tuần. Lựa chọn phối hợp thuốc nào hiện cũng chưa được xác định rõ ràng. Ở Đức, thường dùng phối hợp 3 thuốc amphotericin B, flucytosine và fluconazole cho viêm màng não. Phác đồ 3 thuốc làm viêm màng não thoái lui hoàn toàn ở khoảng 80% số ca (Weitzel 1999), cao hơn một chút so với phác đồ 2 thuốc amphotericin B + flucytosine vốn được ưa chuộng ở Mỹ (van der Horst 1997).

Tuy nhiên, các dữ liệu gần đây đặt câu hỏi về tính ưu thế của phác đồ 3 thuốc. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên nhỏ ở Thái Lan với 64 bệnh nhân, phối hợp amphotericin B và flucytosine có hiệu quả cao nhất khi đánh giá sự thải loại cryptococcus trong dịch não tủy (Brouwer 2004). Phác đồ đó thậm chí còn tốt hơn phác đồ 3 thuốc và phác đồ 1 thuốc amphotericin B hay fluconazole.

Tuy nhiên, do độc tính của flucytosine (nay chỉ còn dạng truyền, không còn dạng viên), chúng tôi ưa thích phối hợp amphotericin B và fluconazole. Đối với bệnh nhân chưa điều trị ARV, chúng tôi luôn bắt đầu HAART trong giai đoạn điều trị nấm tấn công.

Ngoài việc có ít độc tính hơn, liposomal amphotericin B còn có hiệu quả cao hơn một chút so với amphotericin B truyền thống (Leenders 1997, Hamill 1999). Tuy nhiên, phác đồ phối hợp có liposomal amphotericin B cũng còn khá độc. Cần theo dõi chức năng gan và thận hàng ngày, kèm theo công thức máu và điện giải. Nên dùng fluconazole dạng truyền, đặc biệt là ở bệnh nhân rối loạn ý thức.

Đối với các trường hợp tổn thương phổi đơn thuần (dịch não tủy âm tính!) hoặc các biểu hiện khác ngoài não, chúng tôi điều trị không có flucytosine và hoàn thành giai đoạn điều trị cấp tấn công bằng amphotericin B và fluconazole trong 2 tuần thay vì 4 tuần. Nếu có xét nghiệm kháng nguyên cryptococcus dương tính mà không có biểu hiện bệnh lý tại thần kinh trung ương, phổi hay các cơ quan khác, chúng tôi điều trị fluconazole đơn thuần.

Thành công của điều trị được đánh giá dựa trên đáp ứng lâm sàng và chọc dịch não tủy nhiều lần. Dịch não tủy âm tính ở 60% số ca sau 2 tuần điều trị (Saag 2000). Nếu đạt được điều này, có thể bắt đầu điều trị duy trì, tuy nhiên không nên sớm trước 4 tuần điều trị tấn công. Nếu áp lực nội sọ tăng, cần dẫn lưu dịch não tủy. Steroid không có hiệu quả (Saag 2000).

### **Dự phòng**

Dự phòng tiên phát nhiễm *Cryptococcus neoformans* không được khuyến cáo do hiệu quả về tỷ lệ sống sót không được chứng minh, thậm chí cả ở những vùng lưu hành bệnh (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). Cũng không thể phòng được phơi nhiễm.

Fluconazole được dùng cho dự phòng thứ phát hoặc điều trị duy trì. Nó hiệu quả hơn nhiều so với itraconazole – trong một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn, tỷ lệ tái phát ở nhánh điều trị fluconazole chỉ 4% trong khi ở nhánh itraconazole là 23%, điều này dẫn tới nghiên cứu bị ngừng sớm (Saag 1999). Fluconazole có thể được ngừng khi đã có phục hồi tốt về miễn dịch (CD4 trên 200, VL dưới mức phát hiện, kéo dài trong 3-6 tháng) theo kết quả từ một số nghiên cứu (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004), và sau ít nhất 6 tháng điều trị duy trì. Cần kiểm tra kháng nguyên cryptococcus trước khi ngừng (Mussini 2004). Nếu kết quả vẫn dương tính thì vẫn cần tiếp tục điều trị, đặc biệt hiệu giá kháng thể cao thường đi kèm với nguy cơ tái phát cao (Lortholary 2006).

<b>Điều trị/dự phòng cryptococcus (liều hàng ngày), xem thêm phần Thuốc!</b>		
<b>Tấn công</b>		Ít nhất 6 tuần
Ưu tiên	Amphotericin B  + fluconazole  + flucytosine *	Amphotericin B 0.5-0.75 mg/kg hàng ngày <b>hoặc</b> liposomal amphotericin B 3 mg/kg hàng ngày (khoa được chuẩn bị thuốc) <b>cộng thêm</b> fluconazole 1 chai 200 mg i.v. ngày 2 lần <b>hoặc</b> fluconazole 1 viên 200 mg ngày 2 lần <b>cộng thêm</b> flucytosine 1 chai 250 ml (2.5 g) i.v. qid (= 100-150 mg/kg chia thành 4 lần)
<b>Duy trì</b>		Ngừng khi CD4 trên 200 trong 3-6 tháng
Ưu tiên	Fluconazole	Fluconazole 1-2 viên 200 mg hàng ngày
Thay thế	Itraconazole	Itraconazole 2 viên 100 mg ngày 2 lần
<b>Dự phòng tiên phát</b>		Không khuyến cáo

*\*Lưu ý: Chúng tôi thường bỏ flucytosine. Thay vào đó, chúng tôi bắt đầu điều trị HAART ngay trong pha tấn công, đặc biệt là những bệnh nhân chưa được điều trị ARV.*

## Tài liệu tham khảo

1. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002, 185:1179-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=11930330>
2. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15172774>
3. <http://amedeo.com/lit.php?id=15172774>
4. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>  
<http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
5. Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161
6. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12186514>
7. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997, 11:1463-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=9342068>
8. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:2183-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=17086058>
9. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11189746>
10. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56. <http://amedeo.com/lit.php?id=10452633>
11. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:565-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=14765351>
12. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:291-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10064246>

13. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000, 30:710-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10770733>
14. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. N Engl J Med 1997, 337:15-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=9203426>
15. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003, 36:1329-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746781> <http://amedeo.com/lit.php?id=12746781>
16. Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

## **Nhiễm trùng huyết do Salmonella**

Nhiễm các Salmonella không thương hàn, vốn chỉ gây viêm ruột ở người khỏe mạnh, có thể gây nhiễm trùng huyết nặng ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (Jacobs 1985). Nguồn bệnh quan trọng nhất là thức ăn nhiễm khuẩn, đặc biệt là gia cầm. Nhiễm trùng huyết Salmonella không thương hàn, tái phát được coi là bệnh chỉ điểm AIDS. Ở Trung Âu, nhiễm trùng huyết Salmonella rất hiếm ở bệnh nhân HIV, và chỉ chiếm <1% số ca AIDS. Trong nhóm thuần tập từ Thụy Sĩ với trên 9000 bệnh nhân, chỉ 22 ca nhiễm salmonella tái phát được ghi nhận trong 9 năm (Burkhardt 1999). Ở Nam Âu hoặc châu Phi, salmonella hay gặp hơn. Ở một số vùng, salmonella là mầm bệnh hay gặp nhất thu được khi cấy máu ở bệnh nhân HIV. Ngoài nhiễm trùng huyết, các nhiễm trùng không điển hình như viêm tủy xương, tràn mủ màng phổi, apxe phổi, viêm bể thận hoặc viêm màng não cũng đã được mô tả (Albrecht 1992, Nadelman 1985).

### **Dấu hiệu, triệu chứng và chẩn đoán**

Bệnh nhân thường rất nặng. Sốt cao, rét run là các biểu hiện thường gặp. Có thể không có biểu hiện ỉa chảy. Nếu điều trị chậm, sẽ có nguy cơ sốc nhiễm khuẩn.

Cấy máu thường phân lập được các chủng Salmonella gây viêm ruột như *S. enteritidis* và *S. typhimurium*. Các chủng gây thương hàn hoặc phó thương hàn như *S. typhi* và *S. paratyphi* đều hiếm gặp.

### **Điều trị**

Ciprofloxacin là thuốc ưu tiên (Jacobson 1989). Mặc dù đường uống cũng khá tốt, chúng tôi vẫn ưu tiên dùng thuốc đường truyền. Các cephalosporin như cefotaxime hay ceftriaxone cũng có hiệu quả. Ngược lại, kháng co-trimoxazole và ampicillin ngày càng tăng. Điều trị ciprofloxacin hoặc ceftriaxone trong 1 tuần thường là đủ. Điều trị duy trì cần kéo dài 6-8

tháng và không nên dừng quá sớm (Hung 2001). Tuy nhiên, điều trị dự phòng thứ phát cả đời như trước đây (Nelson 1992) là không cần thiết nữa.

### Dự phòng

Không khuyến cáo điều trị dự phòng bằng thuốc. Tuy nhiên cần lưu ý bệnh nhân về vệ sinh thực phẩm.

<b>Điều trị và dự phòng nhiễm trùng huyết do Salmonella (liều hàng ngày)</b>		
<b>Cấp</b>		7-14 ngày
Ưu tiên	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin 1 chai 200 mg i.v. ngày 2 lần
Thay thế	Ceftriaxone	Ceftriaxone 1 chai 2 g i.v. mỗi ngày
<b>Dự phòng</b>		
	Phòng tái phát	Ciprofloxacin 1 viên 500 mg ngày 2 lần (6-8 tháng)

### Tài liệu tham khảo

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. *AIDS* 1992, 6:1400-1.
2. Burekhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:399-402. <http://amedeo.com/lit.php?id=10442416>
3. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. *AIDS* 2001, 15:645-7.
4. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102:186-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=3881072>
5. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1989, 110:1027-1029.
6. Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. *Arch Intern Med* 1985, 145:1968-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=3904653>
7. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992, 6:1495-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=1362879>

## **Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS)**

Lần đầu tiên vào giữa năm 1997 và đầu năm 1998, các biểu hiện không điển hình của viêm võng mạc do CMV (Jacobsen 1997) và apxe do MAC (Race 1998) xuất hiện ở bệnh nhân HIV sau vài tuần điều trị HAART đã được mô tả. Mặc dù mầm bệnh và vị trí mắc bệnh rất khác nhau, các bệnh lý đó đều có biểu hiện viêm khác biệt và có liên quan chặt chẽ với hiện tượng phục hồi miễn dịch ở những bệnh nhân đó. Ban đầu người ta cho rằng các biểu hiện này tạo nên một hội chứng mà các nhiễm trùng tiềm tàng được cơ thể chống lại mạnh mẽ và hiệu quả hơn khi có phục hồi của hệ miễn dịch (xem: Shelbourne 2006).

Đến nay, biểu hiện của nhiều bệnh khác cũng được quy cho “hội chứng viêm phục hồi miễn dịch” (IRIS). Biểu hiện của bệnh thường khác nhiều so với trước khi có HAART. Không nên ngạc nhiên khi thấy những biểu hiện không điển hình trên lâm sàng hoặc phim. IRIS có 3 quy luật:

1. Mọi thứ đều có thể!
2. Không bệnh nào có biểu hiện giống với khi chưa có HAART!
3. IRIS không có nghĩa là HAART thất bại! Tiên lượng thường tốt.

Tỷ lệ xảy ra IRIS là bao nhiêu? Theo kinh nghiệm của chúng tôi, khoảng 5-10% ở bệnh nhân có CD4 dưới 200. VL cao trước điều trị hoặc VL giảm nhanh khi điều trị HAART là một yếu tố dự báo quan trọng của IRIS (Hoffmann 1999, Shelbourne 2005). Tỷ lệ 25% được trích dẫn từ các nguồn khác có lẽ hơi cao quá (French 2000). Tuy nhiên nếu bệnh nhân đã nhiễm mycobacteria hoặc cryptococcus từ trước khi điều trị HAART, tỷ lệ IRIS có thể tới 30% (Shelbourne 2005).

**IRIS của Mycobacteria.** Đối với MAC, số lượng các ca bệnh với biểu hiện viêm hạch có rò, apxe cơ và da, viêm tủy xương, viêm thận hoặc viêm màng não nhiều đến mức không thể kể ra ở đây. Trong số 83 bệnh nhân bắt đầu HAART khi CD4 dưới 200, chúng tôi đã gặp 6 ca mắc mycobacteria (trong đó có 4 ca MAC) trong vòng vài tuần đầu điều trị (Hoffmann 1999). Các apxe hạch thường xảy ra trong vài tuần đầu của HAART. Không phải mọi ca đều là chủng avium: IRIS với *Mycobacterium xenopi* hoặc *Mycobacterium kansasii* cũng đã được mô tả (Chen 2004, Phillips 2005).

Cũng đã có nhiều báo cáo về lao (John 1998, Chien 1998), gọi lại các phản ứng nghịch thường đã biết từ những năm 1950 khi điều trị lao. Các bệnh nhân đều có biểu hiện lâm sàng xấu đi nhanh mặc dù được điều trị kìm khuẩn lao đầy đủ và có phục hồi miễn dịch do



HAART. Viêm màng não cũng như hạch to với biểu hiện mô học không đặc hiệu có thể làm diễn biến phức tạp thêm nhưng đáp ứng rất nhanh và tốt với steroid. Trong một nghiên cứu, 4 trong số 5 bệnh nhân có các biểu hiện nhiễm mycobacteria không điển hình sau khi điều trị HAART và CD4 tiến triển tốt và tăng đáp ứng tế bào T đặc hiệu với MAC – chứng tỏ hiện tượng này do nhiễm khuẩn tiềm tàng không có biểu hiện lâm sàng gây nên (Foudraine 1999).

**CMV IRIS.** Ngoài mycobacteria, nhiều ca nhiễm CMV không điển hình khi điều trị HAART cũng đã được công bố. Viêm võng mạc CMV kèm theo viêm dịch kính có thể dẫn đến giảm thị lực, viêm đĩa thị và phù gai giờ đây là một hội chứng riêng biệt, khác hẳn với diễn biến của viêm võng mạc CMV trước khi có HAART (Jacobson 1997, Whitcup 2000). Hiện tượng tân tạo mạch máu có thể đe dọa thị lực thậm chí sau khi bệnh đã giảm (Wright 2003). Một nghiên cứu tiền đã được thực hiện ở 30 bệnh nhân viêm võng mạc CMV có CD4 trên 60 sau ít nhất 2 tháng HAART. Trong số đó, 19 bệnh nhân (63%!) có biểu hiện viêm dịch kính, một số mất thị lực đáng kể (Karavellas 1999). Trong một nghiên cứu thuần tập nhỏ khác, tỷ lệ này đạt đến 12/14 bệnh nhân (Whitcup 1999). Cũng như với MAC, các nghiên cứu in vitro cho thấy đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với CMV được cải thiện nhiều nhất ở những bệnh nhân có viêm dịch kính (Mutimer 2002, Stone 2002). Các biểu hiện viêm do CMV không chỉ giới hạn ở võng mạc mà còn có thể ở các cơ quan khác (Gilquin 1997).

**PML IRIS.** Diễn biến của PML do viêm xảy ra trong IRIS khác với tiên lượng vốn thấy khi chưa có HAART (Cinque 2001, Collazos 1999, Kotecha 1998, Miralles 2001). Các triệu chứng lâm sàng ban đầu thường ác tính hơn, và trên phim, có tổn thương tăng đối quang vốn không điển hình cho PML và có thể tự khỏi theo thời gian. Bệnh nhân có tiên lượng tốt hơn và PML thậm chí còn tự thoái lui hoàn toàn (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). Chúng tôi đã theo dõi vài bệnh nhân PML do viêm đã sống hàng năm mà không có triệu chứng và một số còn không có bất cứ di chứng nào. Tuy nhiên, cũng đã có các ca PML IRIS tử vong (Safdar 2002). Theo chúng tôi, steroid không có hiệu quả cho dù đã có một số báo cáo với kết quả tốt (Nuttall 2004).

**Cryptococcal IRIS.** Một số ca bệnh với biểu hiện viêm đã được mô tả (Manfredi 1999, Woods 1998, Cinti 2001, Breton 2002, Jenny-Avital 2002, King 2002, Boelaert 2004, Lortholary 2005, Shelbourne 2005, Skiest 2005). Cryptococcus chỉ đứng sau MAC/TB và CMV trong danh sách các mầm bệnh quan trọng nhất gây IRIS. Đặc biệt, các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng được điều trị HAART sau khi điều trị cryptococcus cần được theo dõi kỹ trong thời gian vài tuần và vài tháng đầu. Các nghiên cứu mới hơn cho thấy 10-30% bệnh nhân đồng nhiễm sẽ biểu hiện IRIS do cryptococcus (Lortholary 2005, Shelbourne 2005).

Chụp MRI thường thấy viêm màng nhện và tăng tín hiệu vùng đám rối mạch mạc. Kháng nguyên cryptococcus trong dịch não tủy dương tính cho dù cấy nấm âm tính (Boelaert 2004). Áp lực nội sọ thường rất cao (Shelbourne 2005). Cũng như viêm màng não, viêm hạch cũng có thể xảy ra (Skiest 2005).

**Các nhiễm trùng khác.** Đã có nhiều nghiên cứu ca bệnh được công bố, bao gồm leishmaniasis (Jiménez-Expósito 1999), pneumocystosis (Barry 2002, Koval 2002), toxoplasma não (Tsambiras 2001, Stout 2002, Ghosn 2003) và herpes (Fox 1999). Các đợt herpes zoster và viêm gan B, C cũng xảy ra khi điều trị HAART, đặc biệt trong những tuần đầu (Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001, Martinez 1998, Domingo 2001). Sarcoma Kaposi do HHV-8 cũng có thể tồi đi rõ rệt khi điều trị HAART nếu có IRIS (Bower 2005, Leidner 2005). Các bệnh lý da cũng tăng lên như đợt bùng phát viêm nang lông hoặc các bệnh da khác (Handa 2001). Thậm chí còn có các báo cáo về parvovirus và phong (Nolan 2003, Couppie 2004).

**Các bệnh khác.** Các bệnh không phải nhiễm trùng cơ hội cũng xảy ra trong IRIS, bao gồm bệnh Graves (cường giáp), lupus, hội chứng Sweet và hội chứng Reiter, hội chứng Guillain-Barré, porphyria cấp và sarcoidosis (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003). Hai ca bệnh Peyronie, một dạng xơ hóa dương vật, cũng đã được báo cáo (Rogers 2004). Các báo cáo đó khiến người ta đặt câu hỏi liệu những biểu hiện bệnh thực sự là do phục hồi miễn dịch gây nên hay chỉ là sự trùng lặp ngẫu nhiên. Các báo cáo thường cung cấp rất ít thông tin về bệnh nguyên, và chỉ đưa ra các giả thuyết. Tuy nhiên gần đây các thay đổi về cytokine được coi là liên quan đến bệnh sinh của IRIS cùng với hoạt hóa đáp ứng miễn dịch tế bào. Tuy nhiên, cơ chế là khác nhau tùy từng bệnh và yếu tố cơ địa di truyền (Price 2001, Shelbourne 2005).

### **Hậu quả**

Bệnh nhân bắt đầu điều trị HAART khi CD4 dưới 200 (và đặc biệt là những bệnh nhân có VL cao) cần được theo dõi chặt trong những tuần đầu. Cần lưu ý đặc biệt những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng vốn trước đây từ chối điều trị, nay cảm thấy “yếu” và yêu cầu được điều trị. Các nhiễm trùng tiềm tàng có thể tồn tại ở những bệnh nhân đó và sẽ trở nên rõ ràng nếu có phục hồi miễn dịch. Tình trạng miễn dịch càng kém, thời gian càng dài thì mối nguy hiểm của IRIS càng cao!

Phim X quang phổi, siêu âm bụng và soi đáy mắt là những xét nghiệm thường quy cần thực hiện ở những bệnh nhân đó trước khi bắt đầu điều trị. Khám lâm sàng cẩn kỹ càng! Một số

tác giả khuyến cáo điều trị dự phòng MAC trước khi điều trị HAART ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, nhưng các khuyến cáo đó chưa được khẳng định. Dự phòng không thể giúp tránh được MAC IRIS (Phillips 2002 + 2005). Các nghiên cứu lâm sàng tiến cứu chưa chứng minh được liệu sử dụng IL-2 hay GM-CSF có đem lại lợi ích nào không, theo đề nghị mới được đưa ra gần đây (Pires 2005).

IRIS của các mycobacteria cần được điều trị rộng rãi bằng steroid. Cần lưu ý các vị trí bất thường, biểu hiện lâm sàng và diễn biến bất thường của các nhiễm trùng cơ hội. Tiên lượng của IRIS thường tốt và tỷ lệ tử vong không hề cao hơn so với bệnh nhân không có IRIS (Park 2006).

### Tài liệu tham khảo

1. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to Mycobacterium avium complex in patients with HIV receiving HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:E8-E13. <http://amedeo.com/lit.php?id=12060894>
2. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects. HIV Med 2002, 3:207-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=12139660>
3. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. Lancet 1998, 351:1057-8.
4. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology 2000, 202:186-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=10993293>
5. Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. AIDS 1999, 13: 728-9.
6. Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004, 18:1223-4.
7. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005, 23:5224-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16051964>
8. Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in an HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 2002, 113: 155-7.
9. Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous Pneumocystis carinii and Mycobacterium xenopi pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. Thorax 2004, 59:997-999. <http://amedeo.com/lit.php?id=15516479><http://amedeo.com/lit.php?id=15516479>
10. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. Chest 1998, 114: 933-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743188>
11. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. AIDS 2002, 16:1915-1923. <http://amedeo.com/lit.php?id=12351951>
12. Cinque P, Pierotti C, Vigano MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2001, 7:358-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11517417>
13. Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. Mycoses 2001, 44:497-501.
14. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. AIDS 1999, 13: 1426-1428.
15. Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. Arch Dermatol. 2004, 140:997-1000. <http://amedeo.com/lit.php?id=15313818><http://amedeo.com/lit.php?id=15313818>
16. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of HAART. Ann Intern Med 2000, 133:447-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=10975963>

## **Hội chứng suy mòn**

Hội chứng suy mòn cổ điển được định nghĩa là sút cân ít nhất 10% trọng lượng cơ thể, kèm theo ỉa chảy kéo dài (ít nhất 2 lần/ngày trong hơn 30 ngày) hoặc mệt mỏi và/hoặc sốt không rõ căn nguyên nhiễm trùng. Hội chứng suy mòn là một chẩn đoán loại trừ và mang nhiều ý nghĩa dịch tễ học hơn là một bệnh cụ thể - nếu xem xét thật kỹ thì thường vẫn tìm được một căn nguyên cụ thể. Mặc dù hội chứng này khá phổ biến trong quá khứ, ngày nay nó đã trở nên hiếm trong kỷ nguyên HAART. Trong một nghiên cứu lớn năm 2000, 14% số bệnh nhân sút cân trên 10% (Wanke 2000). Tỷ lệ suy mòn thậm chí còn cao hơn ở những người tiêm chích ma túy (Campa 2005). Sút cân là một yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong, thậm chí trong thời kỳ có HAART và mọi bệnh nhân cần được theo dõi cân nặng thường xuyên. Trong một nghiên cứu lớn, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có sút cân trên 10% cao gấp 4-6 lần bệnh nhân có cân nặng duy trì (Tang 2002). Bệnh nhân mắc hội chứng suy mòn cổ điển thường rất yếu. Nguy cơ mắc các nhiễm trùng cơ hội cũng tăng rõ rệt (Dworkin 2003). Bệnh nhân còn có các rối loạn về nhận thức (Dolan 2003).

### **Chẩn đoán**

Căn nguyên của hội chứng suy mòn khá phức tạp. Trước hết, cần loại trừ hoặc điều trị các nhiễm trùng cơ hội (lao, MAC, cryptosporidiosis và microsporidiosis). Nếu không tìm thấy nhiễm trùng cơ hội nào, vẫn còn một số nguyên nhân (có thể phối hợp nhau) gây ra hội chứng suy mòn. Các nguyên nhân đó bao gồm các rối loạn chuyển hóa, suy sinh dục, dinh dưỡng kém và hội chứng kém hấp thu (Grinspoon 2003).

Vì vậy, cần khai thác bệnh sử kỹ càng. Bệnh nhân có ăn kiêng không? Các bữa ăn phân phối trong ngày thế nào? Bệnh nhân có trầm cảm không? Thuốc nào, ARV nào đang được dùng? Phân biệt với mất mỡ do ARV (d4T, ddI) thường khó. Sút cân nhiều cũng xảy ra khi điều trị interferon (Garcia-Benayas 2002), nhưng sẽ phục hồi nhanh sau khi ngừng điều trị. Ngoài ra, suy sinh dục cần được chẩn đoán loại trừ (định lượng testosterone). Có một số xét nghiệm đơn giản để chẩn đoán kém hấp thu. Cần bắt đầu bằng xét nghiệm albumin, TSH và cholesterol.

Các xét nghiệm bổ sung như hấp thu D-xylose hoặc sinh thiết ruột non chỉ nên tiến hành sau khi tư vấn bác sỹ tiêu hóa. Các xét nghiệm khác giúp xác định các thành phần cơ thể (DEXA, đo mật độ, phân tích trở kháng điện sinh học) chỉ tiến hành ở những trung tâm chuyên khoa về AIDS.

## Điều trị

Hội chứng suy mòn luôn cần tư vấn về chế độ ăn. Tập luyện cũng tốt. Tuy nhiên cả hai biện pháp đều có những hạn chế. Dinh dưỡng tĩnh mạch chỉ tốt nếu có vấn đề về hấp thu (Kotler 1990, Melchior 1996). HAART rất quan trọng, lý tưởng nhất là không có AZT, d4T và ddI, thậm chí có thể bỏ hoàn toàn nhóm nucleoside (xem chương về Phác đồ không có nuke).

Ngoài các biện pháp này, nhiều loại thuốc đã được thử nghiệm. Tuy nhiên thành công của chúng đều hạn chế và thường có nhiều vấn đề.

Megestrol acetate, một loại hormone sinh dục tổng hợp, đã có tác dụng kích thích ăn ngon ở bệnh nhân suy mòn (Von Roenn 1994, Mulligan 2006). Vấn đề chính của nó là các tác dụng phụ kiểu steroid, bao gồm suy sinh dục (nên tránh trong trường hợp suy mòn) mà không cải thiện được bằng tiêm đồng thời testosterone (Mulligan 2006). Vì thế chúng tôi không khuyến cáo sử dụng thuốc này.

Thế còn THC (dronabinol)? Thuốc là thành phần chính của marijuana và được cấp phép từ 1985 ở Hoa Kỳ với tên Marinol™, và có 2 dạng dung dịch và viên nang cứng. Thuốc rất hấp dẫn với nhiều bệnh nhân và đôi khi còn được bệnh nhân yêu cầu dùng. Kê đơn cần thận trọng, đặc biệt là giá thành rất đắt (600 euro/tháng cho liều 5 mg ngày 3 lần). Nếu không chẩn đoán chắc chắn hội chứng suy mòn, sẽ có thể gặp vấn đề với bảo hiểm y tế. Đôi khi bảo hiểm y tế từ chối yêu cầu. Hiệu quả đối với hội chứng suy mòn cũng chỉ ở mức trung bình (Beal 1995). Thậm chí nó còn yếu hơn so với megestrol acetate (Timpone 1997). THC được sản xuất ở Đức bởi THC Pharma. Lý do giá thành cao như vậy là vì quá trình sản xuất rất phức tạp. Việc nhập khẩu 1 kg hashish từ Hà Lan là không thể nên THC bắt buộc phải chiết xuất từ sợi gai dầu; xem chi tiết trong <http://www.thc-pharma.de>. Trong những năm vừa qua, chúng tôi chỉ kê THC cho rất ít bệnh nhân.

Suy sinh dục là một vấn đề thường gặp ở bệnh nhân suy mòn. Do đó cần định lượng testosterone (phụ thuộc tuổi!). Nếu nồng độ thấp, có thể bổ sung testosterone, vừa có tác dụng tăng cân, vừa tăng chất lượng cuộc sống (Grinspoon 1998). Liều dùng là 250 mg testosterone tiêm bắp mỗi 3-4 tuần và có nhiều biệt dược giá rẻ. Hiệu quả của thuốc là ổn định, thậm chí khi điều trị kéo dài (Grinspoon 1999). Nếu nồng độ testosterone bình thường, không chỉ định dùng thuốc. Ở phụ nữ, cần thận trọng khi dùng hormone hướng sinh dục nam. Có một số chế phẩm dạng steroid khác ngoài testosterone, ví dụ oxandrolone hoặc nandrolone. Chúng hiệu quả hơn so với testosterone (Gold 2006), nhưng có nhiều tác dụng phụ hơn, đặc biệt là với gan (Corcoran 1999). Một chất chuyển hóa dạng steroid có tên

oxymetholone cũng đã cho tác dụng tốt (Hengge 2003). Tuy nhiên, tác dụng phụ gây transaminase tăng quá cao ngăn cản việc sử dụng rộng rãi thuốc này.

Tác dụng phụ cũng như giá thành cao đã hạn chế việc sử dụng hormone tăng trưởng, đồng thời dữ liệu điều trị lâu dài cũng chưa có (Mulligan 1993, Schambelan 1996). Tuy nhiên, kết quả của một phân tích meta gần đây cho thấy hormone tăng trưởng có lẽ hiệu quả hơn các steroid chuyển hóa hoặc testosterone khi điều trị hội chứng suy mòn (Moyle 2004).

### Tài liệu tham khảo

1. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=7730690>
2. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1999, 340:1740-50.
3. Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 155-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=14526204>
4. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=12794565>
5. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 347: 1287-8.
6. Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 2006, 7:146-55. <http://amedeo.com/lit.php?id=16494628>
7. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999, 28:634-636.
8. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=9652995>
9. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S69-78. <http://amedeo.com/lit.php?id=12652374>
10. Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials* 2003; 4:150-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=12815555>
11. Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:454-458. <http://amedeo.com/lit.php?id=2122017>
12. Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996;10:379-384. <http://amedeo.com/lit.php?id=8728041>
13. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:956-962. <http://amedeo.com/lit.php?id=8408471>
14. Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov 7;
15. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125:873-882. <http://amedeo.com/lit.php?id=8967667>
16. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002, 31: 230-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12394802>
17. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997, 13:305-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=9071430>
18. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994, 121:393-399. <http://amedeo.com/lit.php?id=7794302>

## **Các nhiễm trùng cơ hội hiếm**

*Christian Hoffmann và Gerd Fätkenheuer*

Chương này mô tả một số nhiễm trùng cơ hội hiếm gặp ở châu Âu hoặc rất hiếm từ khi có HAART. Các bệnh đó hay gặp hơn ở người nhiễm HIV so với người có miễn dịch toàn vẹn, có diễn biến nặng hơn và hay tái phát hơn. Mặc dù vậy, chỉ có 3 bệnh là histoplasmosis, isosporiasis và coccidioidomycosis là các bệnh chỉ điểm AIDS theo phân loại của WHO/CDC.

### **Nhiễm Aspergillus**

Aspergillosis gần như chỉ xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, nó không phải là bệnh chỉ điểm AIDS. Trong mô tả ca bệnh lớn nhất cho tới nay với 342 ca aspergillus xâm nhập, gần như mọi bệnh nhân đều có CD4 dưới 50 (Mylonakis 1998). Biểu hiện chủ yếu ở phổi (viêm phổi, viêm khí phế quản) nhưng cũng có thể ngoài phổi đặc biệt là thân kinh trung ương, tuy vậy mọi cơ quan khác đều có thể nhiễm nấm (Mylonakis 2000).

Nhiễm aspergillus hay xảy ra ở bệnh nhân HIV khi điều trị steroid kéo dài vì một nhiễm trùng cơ hội khác. Hạ bạch cầu trung tính ( $< 1000$ ) cũng là một yếu tố nguy cơ. *Aspergillus fumigatus* là căn nguyên phổ biến nhất, sau đó là *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus* và *A. nidulans*. Bệnh nhân thường biểu hiện rất nặng, sốt, ho, khó thở và đau ngực. Ho ra máu cũng thường gặp. Biểu hiện còn có thể dưới dạng viêm mũi xoang hoặc apxe (thận, gan) (Hunt 2000).

Cách duy nhất có được chẩn đoán khẳng định là sinh thiết. Một xét nghiệm kháng nguyên huyết thanh tìm Aspergillus galactomannan có thể hỗ trợ chẩn đoán. Việc tìm ra Aspergillus trong dịch tiết ở phổi là một chỉ điểm của bệnh. Phim X quang phổi thường không điển hình. Khi chụp HRCT, các tổn thương dạng quầng hoặc hang đều gợi ý tới Aspergillus.

Cần điều trị kháng nấm càng sớm càng tốt khi nghi ngờ nhiễm Aspergillus. Chỉ một chút chậm trễ cũng sẽ làm tiên lượng tồi đi – đừng chờ tới khi có chẩn đoán khẳng định bằng vi sinh hoặc sinh thiết. Voriconazole là thuốc ưu tiên do một nghiên cứu ngẫu nhiên đã cho kết quả tỷ lệ đáp ứng với voriconazole cao hơn so với amphotericin B (Herbrecht 2002).

Voriconazole được dùng với liều 2 x 4 mg i.v./kg/ngày (liều tải ban đầu 2 x 6 mg/kg vào ngày 1, chuyển sang uống 2 x 200 mg/ngày từ ngày 7). Thuốc có ưu thế là thấm tốt vào mô não (Schwartz 2005), nhưng cũng gây rối loạn thị lực ở 20% số ca và gây tăng men gan (phục hồi được). Amphotericin B là thuốc có thể dùng thay thế nếu không có voriconazole, mặc dù

một số tác giả không nghĩ rằng nó kém hơn (Jorgensen 2006). Khi có biểu hiện không dung nạp, có chống chỉ định hoặc thất bại điều trị, liposomal amphotericin B, caspofungin, posaconazole hoặc itraconazole liều cao có thể được cân nhắc. Cần ngừng steroid toàn thân.

### Tài liệu tham khảo

1. Herbrecht R, Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Itraconazole in opportunistic mycoses: cryptococcosis and aspergillosis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23:602-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=1994248>
2. Herbrecht R; Denning DW; Patterson TF; et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002, 347:408-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12167683>
3. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001, 58:1206-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=11449878>
4. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33:335-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=10736408>
5. Keating JJ, Rogers T, Petrou M, et al. Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem. *J Clin Pathol* 1994, 47:805-9. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 0: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=796264816437492>
6. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998, 114:251-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=9674477>
7. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:269-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=10941356>
8. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005, 106:2641-5.

### U mạch trực khuẩn

U mạch trực khuẩn được mô tả lần đầu vào những năm 1980 ở bệnh nhân HIV (Maguina 2000). Bệnh do 2 loài rickettsia *Bartonella henselae* và *Bartonella quintana* (được gọi là “Rochalimaea” từ đầu những năm 1990) gây ra. Mèo là vật chủ chính của *Bartonella henselae*, và bọ mèo là vector truyền bệnh. *Bartonella quintana* thường gặp ở bệnh nhân vô gia cư. Một số nguồn bệnh đã được thảo luận ở những ca đó (Gasquet 1998).

*Bartonella* thường gặp hơn ở Bắc và Nam Mỹ. Trong một nghiên cứu 382 bệnh nhân HIV có biểu hiện sốt ở San Francisco, *Bartonella* được coi là căn nguyên ở 18% số bệnh nhân (Koehler 2003). U mạch trực khuẩn vẫn là một chẩn đoán phân biệt quan trọng ở các ca bệnh có tổn thương da không rõ căn nguyên.

Các tăng sinh mạch ngoài da có thể đơn độc nhưng thường là nhiều và do có màu đỏ thẫm hoặc tím, chúng thường bị nhâm trên lâm sàng (và thậm chí cả trên mô học) với Sarcoma Kaposi. Khoảng ¼ số ca có tổn thương xương dưới dạng các ổ tiêu xương rất đau (tăng phosphatase kiềm!). Trong một nhóm 21 ca, 19 bệnh nhân có tổn thương da, 5 có tổn thương xương và 4 có tổn thương gan (Plettenberg 2000). Các biểu hiện ở hạch, cơ, thần kinh trung ương, mắt, lợi và hệ tiêu hóa cũng đã được báo cáo.



Chẩn đoán u mạch trực khuẩn không hề đơn giản. Các vi khuẩn gram âm chỉ phát hiện được trên bệnh phẩm sinh thiết khi nhuộm bạc Warthin Starry. Nếu không nhuộm bằng phương pháp này thì sẽ không thể thấy được trực khuẩn. Các nhà giải phẫu bệnh học cần được thông báo về những nghi ngờ chẩn đoán do cách nhuộm này không phải là thường quy. PCR cũng có thể được thực hiện. Cần liên hệ với các phòng xét nghiệm tham chiếu.

Điều trị u mạch trực khuẩn bằng erythromycin (ít nhất 4 tuần với liều 500 mg ngày 4 lần).

Tái phát là thường gặp khiến một số bác sỹ điều trị bệnh nhân trong ít nhất 3 tháng.

Doxycyclin cũng có hiệu quả và là một thuốc được lựa chọn cho trường hợp tổn thương thần kinh trung ương. Do lây truyền chủ yếu qua mèo, các hướng dẫn của Hoa Kỳ khuyến cáo không nuôi mèo. Nếu không làm được thì cần giữ cho mèo khỏe mạnh và nên nuôi mèo trên 1 năm tuổi. Tránh sút sọc.

### Tài liệu tham khảo

1. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=2179301>
2. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803. <http://amedeo.com/lit.php?id=9792380>
3. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1876-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=9407154>
4. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
5. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:909-920. <http://amedeo.com/lit.php?id=2802010>
6. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22. Komplet im Internet: <http://hiv.net/link.php?id=11>
7. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=11146343>
8. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718. <http://amedeo.com/lit.php?id=6637883>

### Histoplasmosis

*Histoplasma capsulatum* là một nấm lưỡng hình, chủ yếu gặp trong đất ẩm và không có vỏ. Vùng Nam và Trung Tây nước Mỹ là vùng lưu hành, cũng như Trung Mỹ và châu Phi. Hít phải bào tử nấm có thể gây các bệnh lý dạng u hạt ở phổi của người có miễn dịch toàn vẹn. Ở bệnh nhân HIV khi suy giảm miễn dịch (85% có CD4 dưới 100), nấm gây ra bệnh cảnh cấp tính đe dọa tính mạng với biểu hiện ho khan, sốt, khó thở và mệt mỏi (McKinsey 1998, Gutierrez 2005). Cần chẩn đoán phân biệt với lao kê và PCP. Biểu hiện lan tỏa của bệnh cũng có thể xảy ra, trong đó nấm có thể được phân lập trong tủy xương hoặc sinh thiết gan

(Albrecht 1994). Loét da hoặc biểu hiện thần kinh trung ương cũng có thể xảy ra (Scheinfeld 2003, Wheat 2005).

Nhiễm histoplasma là một bệnh chỉ điểm AIDS. Mầm bệnh có thể được phát hiện trong máu bằng xét nghiệm kháng nguyên, tương tự như xét nghiệm phát hiện kháng nguyên cryptococcus. Các xét nghiệm khác thường cho thấy tăng LDH và phosphatase kiềm, transaminase.

Đối với các ca nhẹ, itraconazole (200 mg ngày 2 lần hoặc 3 lần) cũng hiệu quả và có thể dùng làm dự phòng thứ phát. Nó hiệu quả hơn hẳn so với fluconazole (Wheat 2002). Đối với mọi trường hợp khác, cần điều trị bằng amphotericin B. Liposomal amphotericin B (3 mg/kg/ngày trong 14 ngày) không chỉ ít độc tính hơn mà còn hiệu quả hơn (Johnson 2002). Khi bệnh nhân đã ổn định, sau 7-10 ngày, có thể chuyển sang itraconazole. Điều trị cấp tính kéo dài khoảng 12 tuần, sau đó duy trì liều itraconazole giảm một nửa (200 mg/ngày) để dự phòng thứ phát. Cần lưu ý tương tác thuốc, đặc biệt với ritonavir (Crommentuyn 2004). Cũng như các nhiễm trùng cơ hội khác, dự phòng thứ phát histoplasma có thể dừng khi đạt được phục hồi miễn dịch (Goldman 2004). Có thể xảy ra hội chứng phục hồi miễn dịch khi điều trị HAART (Nacher 2006).

### Tài liệu tham khảo

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, Patzak A, Jager H, Greten H. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.
2. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004, 38:e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
3. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156489>
4. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-202. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791523>
5. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
6. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. J Acquir Immune Defic Syndr 2006, 41:468-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=16652055>
7. Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=12852372>
8. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>
9. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Inf Dis 2005, 40:844-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=15736018>

### Isosporiasis

*Isospora belli* là một ký sinh trùng đường ruột. Tuy bệnh hiếm gặp ở châu Âu, nó vẫn là một vấn đề nghiêm trọng tại các nước vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Tương tự như

cryptosporidia, ký sinh trùng này có thể gây các vụ dịch ở các bệnh nhân miễn dịch toàn vẹn. Bệnh nhân có các triệu chứng kiểu viêm ruột, nhưng đôi khi ỉa chảy phân nước rất nhiều, đau bụng, quặn bụng và buồn nôn. Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, ỉa chảy kéo dài và suy dinh dưỡng có thể xảy ra (xem Goodgame 1996). Nhiễm isospora mạn tính với biểu hiện ỉa chảy kéo dài trên 4 tuần là bệnh chỉ điểm AIDS. Chẩn đoán bằng phát hiện các bào nang to trong phân khi soi tươi hoặc nhuộm acid-fast. Xét nghiệm máu thường phát hiện tăng bạch cầu ái toan (Certad 2003). Điều trị bằng co-trimoxazole (960 mg/ngày trong 1 tuần). Ciprofloxacin hiệu quả kém hơn (Verdier 2000).

### Tài liệu tham khảo

1. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocater L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=13677379>
2. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. Ann Intern Med 1996, 124:429-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=8554253>
3. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10836915>

### Coccidioidomycosis

Nhiễm nấm *Coccidioides immitis* lưu hành ở Tây Nam Hoa Kỳ (xem tổng quan trong Galgiani 2005). Cần lưu ý bệnh này khi bệnh nhân có tiền sử đến các vùng đó. Cần thông báo cho phòng xét nghiệm nếu có ca nghi ngờ do nguy cơ lây nhiễm cao.

Sau khi hít phải bào tử, biểu hiện đầu tiên là ở phổi (Pappagianis 1993). Khoảng 1-3 tuần sau khi phơi nhiễm, bệnh nhân sẽ có biểu hiện kiểu viêm phổi như sốt, ho, đau ngực và mệt mỏi. Bệnh thường tự khỏi ở những người có miễn dịch toàn vẹn và không để lại di chứng gì. Đôi khi có tổn thương hang còn lại. Nhiễm coccidioidomycose lan tỏa ngoài phổi và hạch rốn phổi (ví dụ viêm não màng não mạn tính) gần như chỉ xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng với CD4 dưới 250 (Ampel 2001). Đây là bệnh chỉ điểm AIDS. Tiên lượng rất tồi trước khi có HAART. Khi phân tích 602 bệnh nhân nhiễm Coccidioidomycose lan tỏa, tỷ lệ tử vong sau 1 năm là 63% (Jones 1995).

Amphotericin và các azole đều có hiệu quả (Hernandez 1997), và nên phối hợp nếu cần (Ampel 2005). Các khuyến cáo cụ thể cho những trường hợp khác nhau (viêm màng não hoặc bệnh lan tỏa cần được điều trị tích cực hơn) được đề cập trong bài của Galgiani 2005 (xem dưới). Fluconazole cần được điều trị duy trì với liều cao (400 mg). Trong những năm vừa qua, bệnh ít gặp hơn do HAART và điều trị duy trì có thể được dừng khi CD4 trên 250 và chỉ

có biểu hiện phổi. Tuy nhiên, điều trị cả đời vẫn được khuyến cáo cho các ca viêm màng não (Woods 2000, Ampel 2001, Galgiani 2005).

### Tài liệu tham khảo

1. Ampel NM. Coccidioidomycosis among persons with HIV infection in the era of HAART. *Sem Respir Infect* 2001, 16:257-62. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740827>
2. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1174-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=16163637>
3. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1217-23.
4. Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16:592-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9323471>
5. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis* 1995, 171:961-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=7706825>
6. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=8312146>
7. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000, 181:1428-34. <http://amedeo.com/lit.php?id=10753734>

### Leishmania phủ tạng

Thuật ngữ Leishmaniasis chỉ bệnh do đơn bào Leishmania gây ra. Có 2 thể: da và phủ tạng (kala azar) và biểu hiện tùy thuộc vào chủng leishmania gây bệnh (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. cagasi*). Theo WHO, có 12 triệu người trên thế giới nhiễm leishmania và 350 triệu người sống ở các vùng có nguy cơ. Dịch đã được phát hiện ở Bangladesh, Brazil, Ấn Độ và Sudan; ở châu Âu bệnh chủ yếu gặp ở vùng Địa Trung Hải (thường là *L. infantum*).

Bệnh nhân HIV thường mắc leishmania phủ tạng. Ở Tây Ban Nha, phần lớn các bệnh nhân leishmania phủ tạng là các bệnh nhân HIV (Pintado 2001). Mặc dù vậy, leishmania không phải là một bệnh chỉ điểm AIDS.

Một bài khái quát 15 ca ở Đức cho thấy mọi bệnh nhân HIV đều suy giảm miễn dịch nặng (CD4 thường dưới 100). Một vài bệnh nhân không còn sống ở vùng dịch tễ trong vài năm (Albrecht 1998).

Tổn thương tủy xương được thể hiện bằng giảm toàn bộ các dòng tế bào, đặc biệt nặng ở bệnh nhân HIV (Pintado 2001). Các triệu chứng khác gồm sốt, gan lách to và tổn thương da. Chẩn đoán bằng tủy đồ.

Điều trị leishmania phủ tạng tương đối khó (Olliaro 2005). Các pentavalent antimony như stibogluconate (Pentostam™) và megluminantimonate (Glucantime™) đã được dùng trong 60 năm nay. Các chế phẩm đó (liều 20 mg/kg i.v. hoặc i.m. hàng ngày trong 28 ngày) tuy rẻ tiền nhưng rất độc. Đau cơ, đau khớp, rối loạn tiêu hóa, độc tính tim và viêm tụy đã khiến phải ngừng thuốc (Laguna 1999).

Hiệp hội Y học nhiệt đới của Đức khuyến cáo sử dụng liposomal amphotericin B (Ambisome™) với liều 2-5 mg/kg mỗi ngày. Một thuốc mới rất khả quan – do có tính dung nạp tốt và hiệu quả tốt và là thuốc duy nhất dùng đường uống – đó là miltefosine (Impavido™), một dẫn chất alkylphosphocholine đã được cấp phép ở Đức tháng 12 năm 2004. Hiện vẫn chưa rõ bằng cách nào miltefosine ức chế chuyển hóa của leishmania, nhưng một nghiên cứu pha III ở Ấn Độ cho thấy thuốc có hiệu quả rất cao (Sundar 2002). Tuy nhiên, một nghiên cứu ngẫu nhiên ở Ethiopia cho thấy thuốc kém hiệu quả hơn so với stibogluconate trên bệnh nhân HIV, cho dù dung nạp tốt hơn (Ritmeijer 2006). Liều dùng là 100mg/ngày (giá thành 2.300 euro/tháng). Chúng tôi đã điều trị thành công cho 2 bệnh nhân bằng thuốc này.

Tái phát khá phổ biến và xảy ra ở gần một nửa số ca. HAART có lẽ đã thay đổi điều này – đây là một lý do để đưa leishmania phủ tạng vào danh sách phân loại AIDS (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003).

### Tài liệu tham khảo

1. Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=8712898>
2. Albrecht H. Leishmaniasis - new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
3. de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11880390>
4. Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130410>
5. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10397536>
6. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. Lancet Infect Dis 2005, 5:763-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=16310148>
7. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=11204503>
8. Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. Clin Infect Dis 2006, 43:357-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=16804852>
9. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12456849>

### Microsporidiosis

Microsporidia là một căn nguyên gây ia chảy quan trọng ở bệnh nhân HIV. Microsporidia là một đơn bào ký sinh nội bào bắt buộc. Ít nhất có 4 chủng gây bệnh ở người đã được mô tả. Trong số đó, *Enterocytozoon bieneusi* là chủng quan trọng nhất.

Trước đây microsporidia là mầm bệnh gây ỉa chảy phổ biến nhất, và trước khi có HAART, đơn bào này được tìm thấy ở khoảng 1/3 và trong một số nghiên cứu, ở 2/3 số bệnh nhân HIV mắc ỉa chảy mạn tính (Sobottka 1998). Tỷ lệ mắc microsporidia đã giảm đáng kể do HAART và nay chỉ gặp lẻ tẻ. Microsporidia không phải là bệnh chỉ điểm AIDS, mặc dù nhiễm microsporidia mạn tính luôn xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch có CD4 dưới 50.

Ỉa chảy có thể rất nặng và thường phân nước, không máu. Kèm theo các triệu chứng đau bụng, buồn nôn và nôn. Không bao giờ có sốt. Hiếm khi có biểu hiện viêm cơ, viêm giác-kết mạc và viêm xoang. Nhiễm đơn bào ở đường mật thường gặp hơn.

Cần có phòng xét nghiệm đủ kinh nghiệm để chẩn đoán microsporidia. Microsporidia rất nhỏ và nếu không được yêu cầu cụ thể thì sẽ không tìm được chúng. Chưa nuôi cấy được. Phát hiện trực tiếp đơn bào cần phải dùng các phương pháp nhuộm đặc biệt. Không cần thiết phải xử lý hay vận chuyển trong điều kiện gì đặc biệt.

Albendazole (1-2 viên 400 mg ngày 2 lần trong 4 tuần) tương đối hiệu quả nhưng không phải trong mọi ca bệnh. Đặc biệt, *Enterocytozoon bieneusi* thường kháng albendazole. Một số trong các ca được điều trị thành công bằng fumagillin đã được báo cáo ở Pháp (lưu ý giảm tiêu cầu), nhưng số ca bệnh báo cáo còn nhỏ (Molina 2002). Các báo cáo ca bệnh với điều trị bằng niazoxanide (xem cryptosporidiosis) cũng đã được công bố (Bicart-See 2000). Cũng có thể điều trị triệu chứng bằng thalidomide. Phục hồi miễn dịch do HAART có lẽ là hiệu quả nhất (Carr 1998+2002, Maggi 2000).

### Tài liệu tham khảo

1. Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:167-8.
2. Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.
3. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=9457096>
4. Leder K, Ryan N, Spelman D, Crowe SM. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1998, 30:331-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9817510>
5. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:213-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10795595>
6. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12075057>
7. Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. *Clin Infect Dis* 1998, 26:475-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9502473>

## **Nocardia**

Nocardia là một vi khuẩn ái khí hoặc actinomyces có ở mọi nơi. Có một vài loài, chủ yếu gây viêm phổi cũng như bệnh lý toàn thân. Trong một nhóm 30 ca bệnh nhân HIV nhiễm nocardia, biểu hiện phổi có ở 21 ca (Uttamchandani 1994). Biểu hiện phổi của nocardia thường bị nhầm với lao. Các biểu hiện ngoài phổi có thể ở da, não, thần kinh, cơ và xương. Đáp ứng miễn dịch với nocardia là đáp ứng miễn dịch tế bào, do đó, nguy cơ mắc bệnh cao hơn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tuy vậy, ở bệnh nhân HIV, nhiễm nocardia khá hiếm. Bệnh nhân thường suy giảm miễn dịch rất nặng (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Nocardia đáp ứng tốt với sulfonamide như sulfadiazine, kể cả ở bệnh nhân HIV (Pintado 2003). Khi nghi ngờ nocardia, nên liên hệ một phòng xét nghiệm có kinh nghiệm.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1992, 71:128-38.
2. Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=12925115>
3. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis*. 1994, 18:348-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=94281413>

## **Penicillium marneffeii**

Phần lớn các nấm thuộc loài *Penicillium* không gây bệnh. Một ngoại lệ là *Penicillium marneffeii*, chủ yếu gặp ở bệnh nhân HIV sống ở Đông Nam Á, Trung Quốc, Hồng Kông và Đài Loan (Cooper 2000). Trong những khu vực đó, *P.marneffeii* là loại nấm thường gặp nhất ở bệnh nhân AIDS, bên cạnh *cryptococcus*, và được nhiều bác sỹ coi là bệnh chỉ điểm AIDS (nhưng không nằm trong phân loại của CDC). Phổi và da là 2 vị trí hay gặp nhất, tuy các ca nhiễm nấm lan tỏa cũng có thể xảy ra (Ma 2005).

Triệu chứng lâm sàng gồm sốt cao kéo dài, hạch to, sút cân, mệt mỏi, ho và ho ra máu. Tổn thương da niêm mạc rất giống u mềm lây. Thường có gan lách to.

Amphotericin B và itraconazole là các thuốc có hiệu quả (Sirisanthana 1998). Để tránh tái phát, bệnh nhân nên uống itraconazole kéo dài (Supparatpinyo 1998). Dự phòng tiên phát không được khuyến cáo thậm chí khi ở trong vùng lưu hành nấm trong thời gian dài (Chariyalertsak 2002). Bệnh nhân nhiễm *Penicillium marneffeii* duy nhất mà chúng tôi gặp cho tới nay đã có vài tháng đi nghỉ ở Thái Lan (Sobottka 1996).

### **Tài liệu tham khảo**

1. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>

- Cooper CR Jr, Haycocks NG. *Penicillium marneffei*: an insurgent species among the penicillia. *J Eukaryot Microbiol* 2000, 47:24-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=9831676>
- Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis* 1998, 3:48-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=9831676>
- Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic *Penicillium marneffei* infection in a German AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15:256-9.
- Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the HIV. *N Engl J Med* 1998, 339:1739-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=9845708>

## Rhodococcus

*Rhodococcus equi* (trước đây là *Corynebacterium equi*) là một vi khuẩn nội bào, gram dương, không sinh nha bào, có trong không khí, nước và đất. *R. equi* đã được tìm thấy ở tất cả các lục địa và được phát hiện gây bệnh lần đầu là ở ngựa non. Năm 1986, bệnh nhân AIDS đầu tiên nhiễm *R. equi* đã được mô tả (Samies 1986). Trong một tập hợp 78 ca, chủ yếu các bệnh nhân AIDS có CD4 dưới 50 mắc bệnh. Vi khuẩn gây viêm phổi dạng u hạt hoặc dạng apxe rất nặng, và đôi khi gây nhiễm trùng lan tỏa. *Rhodococcus* được phát hiện bằng cấy đờm và cấy máu (Torres-Tortosa 2003). Vi khuẩn dạng bạch hầu này khi cấy đờm dễ bị nhầm với các vi khuẩn giống bạch hầu vốn cư trú bình thường ở họng miệng.

Triệu chứng chính là sốt, khó thở và ho khan (Capdevila 1997). Thường thấy tổn thương hang ở thùy trên khi chụp phim (Marchiori 2005).

Erythromycin, ciprofloxacin, rifampin và vancomycin đều hiệu quả, và có thể phối hợp với nhau. Tuy nhiên, điều trị khá phức tạp và khỏi hoàn toàn là rất hiếm (Plum 1997), do đó cần phẫu thuật nếu hang tồn tại kéo dài.

Tiên lượng nói chung tồi. Thay đổi về tiên lượng khi có HAART ra sao hiện vẫn còn đang tranh cãi (Sanz-Moreno 2002, Torres-Tortosa 2003).

## Tài liệu tham khảo

- Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. *Rhodococcus equi* pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1997, 9:535-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=9571730>
- Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol* 2005, 78:783-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16110097>
- Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of *Rhodococcus equi* pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997, 3:141-143.
- Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of the first case in a patient with AIDS. *Am J Med* 1986, 80:685-688. <http://amedeo.com/lit.php?id=3963045>
- Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. *Rhodococcus equi* pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. *AIDS* 2002, 16:509-11.
- Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. *Chest* 2003, 123:1970-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12796176><http://amedeo.com/lit.php?id=12796176>



## **Trypanosoma cruzi**

*Trypanosoma cruzi* là một đơn bào lây truyền qua chất thải của bọ tri-atomid, chủ yếu gặp ở châu Mỹ. Nó gây bệnh Chagas, một trong những căn nguyên gây bệnh cơ tim thường gặp nhất ở Nam Mỹ.

Các bệnh nhân HIV thường hay mắc bệnh hơn và có mức ký sinh trùng trong máu cao hơn (Sartori 2002), có lẽ do miễn dịch đặc hiệu chống *Trypanosoma* là miễn dịch tế bào. Ngoài ra, bệnh nhân HIV hay gặp viêm não màng não, thường nặng và khó phân biệt với toxoplasma não hoặc u lympho não trên phim. Ở các bệnh nhân HIV thuộc vùng Nam Mỹ, cần lưu ý chẩn đoán phân biệt *Trypanosoma* (Silva 1999). Tuy nhiên, các biện pháp điều trị (ví dụ bằng benznidazole) hiếm khi thành công.

## **Tài liệu tham khảo**

1. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1999, 20:342-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10096578>
2. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 2002, 186:872-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12198628>

### 13. Kaposi's Sarcoma

*Helmut Schöfer, Dana L. Sachs*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Sarcoma Kaposi là một bệnh lý ác tính toàn thân đa ổ bắt nguồn từ biểu mô mạch máu và có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Vị trí hay gặp nhất của bệnh là da, tuy vậy niêm mạc, hệ thống bạch huyết và các phủ tạng đặc biệt là phổi và hệ tiêu hóa cũng có thể có biểu hiện của bệnh. Có 4 thể lâm sàng đã được mô tả: Sarcoma Kaposi cổ điển, Sarcoma Kaposi thứ phát do suy giảm miễn dịch, Sarcoma Kaposi lưu hành châu Phi; thể Sarcoma Kaposi do HIV và Sarcoma Kaposi do phục hồi miễn dịch\*.

(\* Cùng với sự phục hồi của hệ miễn dịch và đáp ứng miễn dịch chống lại virus (xem chương Hội chứng phục hồi miễn dịch), một thể Sarcoma Kaposi ác tính mới được mô tả (Bower 2005, Leidner 2005). Sarcoma Kaposi do phục hồi miễn dịch có thể xảy ra tự nhiên hoặc tiến triển từ một dạng Sarcoma Kaposi nhẹ hoặc đã ổn định và xảy ra trong 3 tháng đầu của phục hồi miễn dịch. Một phác đồ HAART hiệu quả với giảm VL và tăng CD4 là một tiền đề. Các tổn thương Sarcoma Kaposi ở da, niêm mạc, bạch huyết hoặc phổi vốn có xu hướng bình ổn hoặc thoái triển khi có HAART, nay lại có phản ứng nghịch thường và phát triển nhanh. Tổn thương phổi có thể đe dọa tính mạng. Hóa trị liệu toàn thân cần được dùng để ngăn chặn bệnh tiến triển. Không phải ngừng HAART khi điều trị Sarcoma Kaposi do phục hồi miễn dịch).

Mọi thể Sarcoma Kaposi đều do nhiễm herpes virus type 8 (HHV-8) gây nên, virus này lây qua đường tình dục hoặc máu hoặc nước bọt. Ở nam giới đồng tính luyến ái, số lượng bạn tình trong cả cuộc đời là yếu tố nguy cơ cao nhất gây nhiễm HHV-8, tuy nhiên, Sarcoma Kaposi cũng liên quan mật thiết tới số lượng CD4 thấp (Martró 2007). Hàng tháng trước khi có biểu hiện của các khối u, hiện tượng nhiễm HHV-8 trong máu tạo ra kháng thể đặc hiệu. Một dạng phát ban đã được mô tả ở bệnh nhân có chuyển đảo huyết thanh với HHV-8 (Andreoni 2002).

Ở các bệnh nhân HIV, Sarcoma Kaposi là bệnh chỉ điểm AIDS. Diễn biến nhanh của bệnh dẫn tới tử vong đã gặp ở nhiều bệnh nhân HIV có suy giảm miễn dịch nặng và không được điều trị. Trong những ca đó, thời gian sống trung bình sau chẩn đoán là ít hơn 1 năm. Sau khi HAART bắt đầu được áp dụng năm 1996, tỷ lệ mắc Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV đã giảm rõ rệt (tới 90% ở Khoa Hoa liễu Bệnh viện Đại học Frankfurt), và diễn biến lâm sàng của bệnh đã tiến bộ nhiều. Trong nhiều ca, người ta đã có thể đạt được trạng thái ổn định hoặc thậm chí là thoái lui hoàn toàn của các khối u khi VL giảm và có phục hồi miễn dịch.

Trong các phương pháp điều trị hiện nay, HAART là lựa chọn hàng đầu. HAART có thể kết hợp với các điều trị tại chỗ như áp lạnh, retinoid và tia xạ. Điều trị bằng interferon-alpha, paclitaxel hoặc hóa trị liệu bằng liposomal anthracycline chỉ cần đến khi có xâm lấn vào tạng khi đang điều trị HAART. Các tiến bộ mới đây trong điều trị Sarcoma Kaposi là các thử nghiệm lâm sàng với chất ức chế matrix metalloproteinases (ví dụ COL-3; Dezube 2006), hóa trị liệu với irinotecan (Vaccher 2005), ức chế c-kit và thụ thể PDGF bằng imatinib v.v.

### ***Triệu chứng và chẩn đoán***

Trái ngược với thể Sarcoma Kaposi cổ điển ở nam giới cao tuổi, thường có khối u ở cẳng và bàn chân, Sarcoma Kaposi ở người nhiễm HIV không có một vị trí phân bố ưu tiên. U có thể xuất hiện ở bất cứ khu vực nào trên da, cũng có thể ở niêm mạc miệng, sinh dục hoặc mắt. Biểu hiện điển hình là một tổn thương u đơn độc hoặc các dát hoặc nốt có màu tím, thường ở mặt dưới của các nếp căng da. Tiến triển rất khác nhau: các dát hoặc khối u có thể không thay đổi trong hàng tháng hoặc hàng năm, có thể tiến triển rất nhanh trong vài tuần và lan tỏa. Dạng tiến triển nhanh thường gây đau tại chỗ và biến màu dạng xanh-vàng ở khu vực xung quanh khối u do hậu quả của xuất huyết. Tiến triển hơn nữa sẽ gây hoại tử ở vùng trung tâm và loét. Khối u cũng có thể dễ chảy máu. Các tổn thương mảng và nốt của Sarcoma Kaposi thường hợp nhất và kèm theo phù mạnh. Trong khoang miệng, vòm khẩu cái cứng là vị trí hay gặp tổn thương nhất. Tổn thương bắt đầu bằng một ban màu tím, lan thành mảng và nốt dễ loét. Sarcoma Kaposi cũng có thể xuất hiện ở vùng sinh dục ngoài như bao quy đầu và dương vật.

Chẩn đoán Sarcoma Kaposi ở da và niêm mạc thường dựa trên các đặc điểm lâm sàng sau:

1. Các mảng hoặc nốt màu tím
2. Nằm dọc theo các nếp căng da
3. Chuyển màu xanh-vàng xung quanh khối u do xuất huyết
4. Phù xung quanh tổn thương
5. Tổn thương lan tỏa, có thể vào niêm mạc

Các đặc điểm này là khá đặc trưng ở bệnh nhân HIV hoặc bệnh nhân mắc các dạng suy giảm miễn dịch khác. Nếu nghi ngờ thì nên sinh thiết tổn thương để khẳng định bằng mô học. Biểu hiện lâm sàng có thể khó chẩn đoán đặc biệt ở những ca có giãn mạch, vết bầm máu, các biến thể dạng sẹo hoặc tăng sừng.

Các đặc điểm mô học quan trọng của Sarcoma Kaposi là:

1. Thương bì thường còn nguyên vẹn.
2. Có các khoang dạng kẽ hở tạo ra bởi các mạch máu bất thường, mới sinh, thành mỏng chạy dọc theo các mạch máu bình thường của da và các cấu trúc phụ cận.
3. Hồng cầu thoát quản xung quanh các mạch máu mới.
4. Lắng đọng hemosiderin.
5. Thâm nhiễm các lympho bào viêm.
6. Thâm nhiễm các tế bào hình oval hoặc hình thoi.

Khi Sarcoma Kaposi thoái triển, cho dù là tự nhiên hoặc sau điều trị, nó thường để lại một vùng sắc tố nâu xám hoặc nâu nhạt trong hàng tháng hoặc hàng năm (sắc tố sau viêm) gây ra bởi hiện tượng lắng đọng hemosiderin từ các hồng cầu thoát quản. Tình trạng phù bạch huyết kèm theo cũng có thể tồn tại trong thời gian tương tự, đặc biệt ở cẳng chân.

HHV-8 gây ra u có thể được phát hiện trong tổ chức u bằng PCR. Đây là một phương tiện chẩn đoán có ích trong các ca mà chẩn đoán mô học không chắc chắn. Kháng thể HHV-8 thường xuất hiện hàng tháng trước khi có biểu hiện lâm sàng của u. Các kháng thể trung hòa có tác dụng kiểm soát virus và do đó bảo vệ cơ thể khỏi các biểu hiện lâm sàng của Sarcoma Kaposi (Kimball 2004). Ở các bệnh nhân Sarcoma Kaposi, hiệu giá của kháng thể trung hòa thấp. Ngược lại, hiệu giá kháng thể cao chống lại kháng nguyên HHV-8 tiềm tàng hoặc kháng nguyên ly giải có liên quan chặt chẽ với nguy cơ phát bệnh Sarcoma Kaposi sau này (Newton 2006). Protein tat của HIV có khả năng kích thích trực tiếp sự lây truyền của HHV-8, điều này lý giải tỷ lệ Sarcoma Kaposi cao ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HHV-8 (Aoki 2004, Chandra 2003). Các nghiên cứu dịch tễ đã cho thấy tỷ lệ mắc Sarcoma Kaposi cao (ví dụ ở Nam Ý cũng như Trung Phi) tương quan với tỷ lệ mang kháng thể HHV-8. HHV-8 chủ yếu lây qua đường tình dục. Sarcoma Kaposi ở trẻ em châu Phi có lẽ lây qua nước bọt (Pauk et al. 2000). Nguồn chứa HHV-8 trong nước bọt cũng đã thấy ở bệnh nhân người lớn (Triantos 2004).

Khi chẩn đoán Sarcoma Kaposi, các bước sau sẽ giúp xác định giai đoạn của bệnh:

1. Khám kỹ da toàn thân cũng như niêm mạc miệng và sinh dục
2. Siêu âm hạch
3. Siêu âm bụng

4. Nội soi đường tiêu hóa trên (không bắt buộc, nhưng luôn cần khi có các khối u niêm mạc)
5. Nội soi đường tiêu hóa dưới (không bắt buộc, nhưng luôn cần khi có các khối u niêm mạc)
6. Chụp X quang phổi
7. Xét nghiệm CD4 và VL (xem có cần bắt đầu hay thay đổi HAART không?)

### **Tiên lượng và giai đoạn**

Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV có thể từ dạng tổn thương da không đau tới dạng bệnh lan tỏa với hạch to và xâm lấn tạng. Nếu không điều trị, tốc độ tiến triển nhanh của u có thể dẫn tới tử vong trong vài tuần. Phát triển ác tính theo dòng của u đã gặp ở Sarcoma Kaposi thể phổi. Scan toàn thân bằng (99m)Tc-MIBI là một công cụ hiệu quả để phát hiện Sarcoma Kaposi ở da và hạch cũng như để theo dõi điều trị. Việc sử dụng HAART đã khiến tiên lượng bệnh cải thiện rõ rệt. Bệnh nhân với tổn thương xâm lấn tạng thường đạt thoái triển hoàn toàn.

<b>Bảng 1. Chia giai đoạn Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV (từ ACTG, Krown 1997)</b>	
<b>Giai đoạn sớm</b>	<b>Giai đoạn muộn</b>
<p>Nếu có <b>tất cả</b> các tiêu chuẩn sau:</p> <p>1. Khối u (T): 0 Sarcoma Kaposi chỉ ở da và/hoặc hạch, tổn thương miệng rất ít (Sarcoma Kaposi không phải nốt chỉ ở vòm hầu cái cứng)</p> <p>2. Hệ miễn dịch* (I): 0 CD4 &gt; 200/<math>\mu</math>l</p> <p>3. Biểu hiện toàn thân (S): 0 Không có tiền sử NTCH hoặc nấm họng, không có các triệu chứng “B”** của nhiễm HIV</p>	<p>Nếu có <b>một trong</b> các biểu hiện:</p> <p>1. Khối u (T): 1 Sarcoma Kaposi ở phổi hoặc tiêu hóa, tổn thương miệng lan rộng; phù hoặc loét của khối u</p> <p>2. Hệ miễn dịch* (I): 1 CD4 &lt; 200/<math>\mu</math>l</p> <p>3. Biểu hiện toàn thân (S): 1 Tiền sử NTCH, nấm họng, u lympho ác tính hoặc bệnh lý thần kinh do HIV, các triệu chứng “B”** của nhiễm HIV</p>

\*CD4 không có tác dụng tiên lượng ở bệnh nhân Sarcoma Kaposi đang điều trị HAART (Nasti 2003)

\*\* sốt không rõ nguyên nhân, mồ hôi trộm hoặc ỉa chảy kéo dài trên 2 tuần, sút cân > 10%

Hệ thống phân loại Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV được đưa ra năm 1993 và duyệt lại năm 1997 bởi Nhóm thử nghiệm lâm sàng AIDS (ACTG, Krown 1997, bảng 1), và được một nhóm tác giả người Italia chỉnh sửa để áp dụng cho Sarcoma Kaposi trong kỷ nguyên HAART. Tuy nhiên các thay đổi do Nasti et al (2003) đưa ra cũng chưa được kiểm chứng và chấp nhận ở phạm vi quốc tế. Điểm gây tranh cãi là loại bỏ CD4 khỏi các tiêu chuẩn tiên lượng, điều này gây ra phân loại bệnh nhân Sarcoma Kaposi vào nhóm có tiên lượng tốt (T0S0, T1S0, T0S1) và nhóm có tiên lượng kém (T1S1).

### **Điều trị**

Nếu Sarcoma Kaposi được chẩn đoán ở một bệnh nhân HIV chưa được điều trị, hoặc không còn được điều trị bằng ARV, cần bắt đầu điều trị HAART (xem chương HAART). Nếu VL có thể được giảm xuống (tốt nhất là dưới ngưỡng phát hiện) và có phục hồi miễn dịch với số CD4 tăng, Sarcoma Kaposi có thể ổn định hoặc thậm chí thoái lui hoàn toàn ở nhiều bệnh nhân. Thoái triển kéo dài (< 60 tháng) đã được gặp ở một nghiên cứu ở Italia (Cattelan 2005). Có một ngoại lệ là Sarcoma Kaposi ở phổi mức độ nặng có thể tiến triển nhanh trong 3 tháng đầu điều trị HAART do phục hồi miễn dịch (xem phần Sarcoma Kaposi do phục hồi miễn dịch ở trên).

Các bằng chứng cho thấy Sarcoma Kaposi có thể thoái triển khi điều trị HAART có PI, thậm chí khi không có cải thiện nhiều tình trạng miễn dịch, đã được khẳng định qua việc phát hiện tác dụng trực tiếp chống tăng sinh của IDV và SQV (Sgadari 2002). Ritonavir cũng có tác dụng chống khối u (Pati 2002). Ngoài ra các phương pháp điều trị sau cũng có thể áp dụng tùy từng giai đoạn của Sarcoma Kaposi (Bảng 1):

- Sớm: điều trị tại chỗ (xem dưới). Khi tiến triển: điều trị ưu tiên bằng interferon- $\alpha$  + HAART hoặc bằng liposomal anthracyclines.
- Muộn: điều trị ưu tiên cho T 0, I 0, S 1 bằng interferon- $\alpha$  + HAART hoặc bằng liposomal anthracyclines. Nếu thất bại, dùng paclitaxel hoặc hóa trị liệu phối hợp (phác đồ ABV).

Bệnh nhân ghép tạng đang suy giảm miễn dịch và mắc Sarcoma Kaposi có thể được lợi khi chuyển từ thuốc ức chế calcineurin sang sirolimus (Stallone 2005, Lebbé 2006).

### **Điều trị tại chỗ**

Điều trị tại chỗ có ưu thế ở chỗ (1) dùng được trong các cơ sở ngoại trú, (2) dung nạp tốt và (3) rẻ hơn. Các phương pháp sau được áp dụng tùy theo kích thước và vị trí khối u: phẫu

thuật lạnh, vinca alkaloids, tiêm bleomycin hoặc interferon vào tổn thương, chiếu tia X quang mềm, dòng điện tử, xạ trị cobalt (phân đoạn), retinoids: 9-cis-retinoic acid, alitretinoin (Bodsworth 2001, Duvic 2000), và nguy trang thẩm mỹ. Ngoài việc tiêm vinblastine vào tổn thương, khối u vùng miệng còn có thể điều trị bằng tiêm 3% sodium tetradecyl sulphate (có cùng hiệu quả) (Ramirez-Amador 2002).

Do Sarcoma Kaposi là một bệnh toàn thân đa ổ, phẫu thuật chỉ giới hạn ở sinh thiết chẩn đoán và lấy những khối u nhỏ với mục đích thẩm mỹ. Do các khối u thường lân sang các vùng bên cạnh và chấn thương có thể tạo u mới (hiện tượng Koebner), tái phát tại chỗ hoặc tại vùng là có thể xảy ra. Điều này có thể phòng ngừa bằng xạ trị: để xuyên tới các tế bào u lan xung quanh các mạch máu, vùng chiếu tia cần mở rộng thêm từ 0.5-1 cm tính từ rìa khối u. Sarcoma Kaposi rất nhạy với xạ trị. Các tổn thương dát bề mặt hoặc tổn thương đám thường đáp ứng tốt với liều 4-5 Gy mỗi ngày (tổng liều 20-30 Gy chia 3 lần/tuần) với tia X mềm. Để ngăn u lớn nhanh, một liều duy nhất 8 Gy đã được khuyến cáo (Harrison 1998). Để điều trị Sarcoma Kaposi thể lan rộng với phù và/hoặc xâm lấn hạch, chiếu tia X mềm từ các máy có cửa sổ beryllium 50 kV như đang dùng trong da liễu là không đủ. Các u như vậy cần được điều trị bằng tia điện tử với liều phân đoạn (5x2 Gy mỗi tuần) để đạt liều tổng 40 Gy. Bệnh nhân có tổn thương Sarcoma Kaposi ở chi dưới thường có biểu hiện phù bạch huyết và có thể được hỗ trợ bằng đi tất đàn hồi để ép (Brambilla 2006).

Hóa trị liệu hoặc miễn dịch trị liệu tại chỗ có ưu điểm là không gây tác dụng phụ toàn thân. Có thể đạt nồng độ cao các thuốc chống tăng sinh trong khối u.

### **Hóa trị liệu**

Về lý thuyết, hóa trị liệu gây nhiều nguy cơ cho bệnh nhân HIV. Ước chế tủy xương do hóa trị liệu có thể dẫn tới suy giảm thêm miễn dịch tế bào ở bệnh nhân HIV và các NTCH cấp tính nguy hiểm. Để đảm bảo chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV chỉ nên điều trị hóa chất khi có triệu chứng lâm sàng (ví dụ đau), u tiến triển nhanh và/hoặc xâm lấn tạng. Trong các ca đó, kể cả bệnh nhân có tình trạng miễn dịch tốt cũng nên dự phòng PCP và toxoplasma bằng cotrimoxazole (480 mg/ngày hoặc 960 mg tuần 3 lần). Các tác dụng ức chế tủy xương của hóa trị liệu có thể cần điều trị bằng erythropoietin hoặc truyền máu.

Thuốc có tỷ lệ thoái triển Sarcoma Kaposi cao nhất là các anthracycline. Khi so sánh với các phác đồ hóa trị liệu mạnh (như ABV) thì pegylated liposomal anthracyclines có tác dụng ức chế tủy xương và các tác dụng phụ khác nhẹ hơn. Truyền tĩnh mạch pegylated liposomal

doxorubicin (PLD) với liều 20 mg/m<sup>2</sup> bề mặt da mỗi 2-3 tuần dẫn tới thoái triển một phần ở 80% bệnh nhân và được dung nạp tốt khi phối hợp với HAART (Lichterfeld 2005). Truyền tĩnh mạch liposomal daunorubicin với liều 40 mg/m<sup>2</sup> bề mặt da mỗi 2 tuần có tỷ lệ thoái triển thấp hơn một chút (Krown 2004, Rosenthal 2002, Osoba 2001, Cheung 1999).

Trong các nghiên cứu so sánh với phác đồ “chuẩn vàng” gồm adriamycin, bleomycin và vincristine (phác đồ ABV), liposomal daunorubicin có tác dụng tương đương còn doxorubicin có tác dụng tốt hơn. Trong một nghiên cứu so sánh ở bệnh nhân Sarcoma Kaposi mức độ vừa hoặc nặng, phối hợp pegylated liposomal doxorubicin và HAART hiệu quả hơn so với HAART đơn thuần (tỷ lệ đáp ứng 76% so với 20%) (Martin-Carbonero 2004). Một nghiên cứu đa trung tâm ở Đức đã chứng tỏ sự vượt trội của PLD so với interferon alfa-2a tái tổ hợp ở 18 bệnh nhân Sarcoma Kaposi cổ điển, nhưng số bệnh nhân điều trị interferon quá thấp (n=6) và thời gian theo dõi cũng chỉ được 6.3 tháng, do đó cần các nghiên cứu so sánh kỹ hơn. Cả 2 phác đồ đều được dung nạp tốt (Kreuter 2005).

Cooley et al. (2007) khẳng định hiệu quả lâm sàng của pegylated liposomal doxorubicin ở 80% số bệnh nhân được điều trị và tỷ lệ đáp ứng khối u là 55%. Tác dụng phụ quan trọng nhất của anthracycline là giảm bạch cầu (30%), buồn nôn, yếu cơ và thiếu máu, thường xảy ra sau 8-10 chu kỳ. Cũng nên chú ý tác dụng độc trên tim của anthracycline. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ xảy ra khi dùng kéo dài (liều tích lũy 450 mg doxorubicin hoặc cao hơn). Các hồng ban dát, đau ở bàn tay và bàn chân cũng là một tác dụng phụ khác có thể ảnh hưởng tới điều trị.

Paclitaxel là một thuốc rất hiệu quả để điều trị Sarcoma Kaposi (Tulpule 2002). Liều khuyến cáo là 100 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể truyền tĩnh mạch trong 3-4h mỗi 2 tuần. Thoái triển một phần đạt được ở 60% bệnh nhân. Paclitaxen độc với tủy xương và luôn dẫn tới rụng tóc, ngay cả chỉ sau 1 liều. Người ta đang nghiên cứu xem liệu paclitaxel có tương tác quan trọng nào với HAART làm tăng độc tính của paclitaxel hay không (Bundow 2004). Vì lý do này, các bệnh nhân điều trị đồng thời HAART và paclitaxel cần được theo dõi đặc biệt. Paclitaxel hoạt động theo cơ chế làm phá vỡ sự tái tổ chức bình thường của các vi quản trong tế bào, điều này dẫn tới ngừng quá trình nguyên phân và tế bào chết theo chương trình (Blagosklonny 2002). Paclitaxel cũng đã được sử dụng thành công ở bệnh nhân có khối u tiến triển khi điều trị anthracycline.

Docitaxel (taxotere) là một thuốc thay thế thuộc nhóm taxane. Thuốc đã được FDA thông qua để điều trị ung thư vú, nhưng một nghiên cứu lâm sàng pha II gần đây đã cho thấy taxotere có



hiệu quả và an toàn trong điều trị Sarcoma Kaposi (Lim 2005). Tái phát (sau điều trị anthracycline hoặc paclitaxel) còn có thể điều trị bằng liều thấp etoposide đường uống (Evans 2002).

<b>Bảng 2: Khuyến cáo điều trị toàn thân cho Sarcoma Kaposi</b>				
<b>Thuốc</b>	<b>Liều</b>	<b>Yêu cầu</b>	<b>Tỷ lệ thoái triển</b>	<b>Tác dụng phụ</b>
IFN- $\alpha$ (2a,b)	1-3 M. I.U. sc hàng ngày cho tới khi thoái triển, sau đó 3 lần/tuần	>200 CD4/ $\mu$ l IFN- $\alpha$ nội sinh < 3 U/ml, HAART	Khoảng 40%	Sốt, đau cơ, trầm cảm
Pegylated IFN- $\alpha$ 2b*	50 $\mu$ g sc 1 lần/tuần	Tương tự IFN- $\alpha$ (2a,b)	?	Tương tự IFN- $\alpha$ (2a,b)
Pegylated liposomal Doxorubicin	20 mg/m <sup>2</sup> iv cách 2 tuần	KS giai đoạn T1, S0-1 (xem Bảng 1 phân loại KS)	Khoảng 80%	Giảm bạch cầu, thiếu máu Hiếm: bốc hỏa, khó thở, đau lưng, ban đỏ bàn tay
Liposomal Daunorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> iv cách 2 tuần	T1, S0-1 (xem Bảng 1 phân loại KS)	Khoảng 60%	Giảm bạch cầu, thiếu máu Hiếm: bốc hỏa, khó thở, đau lưng, ban đỏ bàn tay
Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> iv cách 2 tuần	T1, S0-1 (xem Bảng 1 phân loại KS)	Khoảng 60%	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, rụng tóc Hạ huyết áp, thay đổi điện tâm đồ

\*Pegylated IFN- $\alpha$  2b hiện mới chỉ được cấp phép trong điều trị viêm gan C

### **Miễn dịch liệu pháp**

Interferons (IFN- $\alpha$  2a, IFN- $\alpha$  2b, IFN- $\beta$ ) đã được áp dụng thành công trong điều trị Sarcoma Kaposi thể cổ điển, thể lưu hành cũng như thể Sarcoma Kaposi do HIV. Tỷ lệ thoái triển của u tới 45-70%. Ngoài tác dụng điều hòa miễn dịch, interferon còn gây apoptosis của tế bào u và dẫn tới giảm bộ lộ  $\beta$ -FGF do ức chế quá trình tân sinh mạch máu và tăng sinh khối u.

Hiện chưa có phác đồ tiêu chuẩn. Liều hàng ngày 3-6 triệu đơn vị tiêm dưới da là liều hay dùng nhất. Sau khi khối u thoái triển (ngừng lớn, phẳng dần, mất màu tím và chuyển sang màu nâu nhạt), liều interferon có thể giảm xuống 3 lần/tuần. Thoái triển hoàn toàn có thể đạt

được sớm nhất sau 6-8 tuần điều trị nhưng có thể muộn hơn. Một nghiên cứu đã cho thấy liệu interferon có thể giảm hơn nữa khi dùng kết hợp HAART, do đó giảm được các tác dụng phụ (Krown 2002). Biểu hiện trầm cảm với xu hướng tự tử có lẽ không phải là một tác dụng phụ phụ thuộc liều của interferon.

Gần như chưa có nghiên cứu nào về pegylated IFN- $\alpha$  2b trong điều trị Sarcoma Kaposi. Sau khi tiêm dưới da, thuốc được thoái giáng thành dạng IFN- $\alpha$  2b hoạt động. Thuốc đã được áp dụng thành công để điều trị Sarcoma Kaposi thể cổ điển với liều 50  $\mu$ g/tuần tiêm dưới da (Thoma-Greber 2002). Liều liệu cao hơn hoặc khoảng cách ngắn hơn có cần thiết cho Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân HIV không thì vẫn còn cần nghiên cứu. Những nghiên cứu như vậy ngày càng khó thực hiện bởi tỷ lệ mắc Sarcoma Kaposi ngày càng thấp dưới tác dụng của HAART. Về nguyên tắc dạng interferon mới này phải có tác dụng tốt. Chúng tôi đã có những kinh nghiệm cá nhân về điều trị Sarcoma Kaposi bằng 100 $\mu$ g pegylated IFN- $\alpha$  2b cho 2 bệnh nhân, và đã đạt thoái triển ở cả 2 ca, chỉ còn dư chứng tăng sắc tố da (Schöfer, dữ liệu chưa công bố).

Hiệu quả của interferon phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch tế bào của bệnh nhân. Ở bệnh nhân có CD4 > 400, tỷ lệ thoái triển >45%; ở bệnh nhân CD4 < 200, tỷ lệ này chỉ là 7%. Nồng độ interferon nội sinh là một yếu tố tiên lượng quan trọng và tăng rõ trong giai đoạn muộn của HIV, điều này làm giảm đáp ứng với interferon nội sinh. Do đó, tiêu chuẩn điều trị interferon ở bệnh nhân Sarcoma Kaposi là giai đoạn sớm (CD4 > 200) và nồng độ interferon nội sinh < 3 U/ml. Trong giai đoạn muộn của Sarcoma Kaposi, interferon chỉ nên dùng khi có HAART. IFN- $\gamma$  làm tăng phát triển khối u nên phải chống chỉ định.

### **Theo dõi và chăm sóc**

Đối với các ca Sarcoma Kaposi đơn thuần ở da và tiến triển chậm, tiến triển của bệnh HIV và HAART có vai trò quyết định số lần theo dõi cần thiết. Tuy nhiên, thậm chí với miễn dịch tế bào còn tốt (CD4 > 400) và VL thấp, tiến triển của khối u vẫn có thể nhanh, xâm lấn nội tạng. Khám lâm sàng da, niêm mạc và hạch cần được tiến hành mỗi 3 tháng. Phổi và hệ tiêu hóa cần được khám mỗi 6-12 tháng với các thiết bị chẩn đoán cần thiết. Tuy vậy, vẫn chưa có các dữ kiện chứng minh việc theo dõi chặt khối u khiến cải thiện tỷ lệ thoái triển.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Arch Dermatol 2003; 139: 178-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=12588223>
2. Aldenhoven M, Barlo NP, Sanders CJ. Therapeutic strategies for epidemic Kaposi's sarcoma. Int J STD AIDS 2006; 17: 571-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16942647>

## 14. U lympho ác tính

*Christian Hoffmann*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Các u lympho ác tính là bệnh lý tân sản của hệ bạch huyết tiến triển nhanh và nặng, dẫn tới tử vong trong vài tuần hoặc vài tháng nếu không điều trị. Bệnh Hodgkin khác với các u lympho không Hodgkin (NHL). Khi so sánh với quần thể dân cư chung, bệnh nhân HIV có tỷ lệ mắc các loại u lympho cao hơn rõ rệt (xem Bảng 1) - nguy cơ cao nhất là NHL tế bào B. Từ khi có HAART tỷ lệ mắc u lympho đã giảm nhưng mức độ giảm không ấn tượng bằng Sarcoma Kaposi hoặc các NTCH khác (Clarke 2001, Little 2001), khiến tỷ lệ u lympho trong số các bệnh liên quan tới AIDS lại tăng lên. Sự giảm tỷ lệ mắc chỉ đúng với các dưới nhóm chủ yếu xảy ra khi suy giảm miễn dịch nặng (Kirk 2001).

Trong một số nhóm thuần tập, u lympho ác tính đã chiếm chỗ của Sarcoma Kaposi và trở thành loại bệnh lý ác tính thường gặp nhất. Trong nghiên cứu EuroSIDA, tỷ lệ u lympho ác tính trong số các bệnh chỉ điểm AIDS đã tăng từ dưới 4% năm 1994 lên tới 16% năm 1998 (Mocroft 2000). Ở Pháp, u lympho chiếm 11% số tử vong ở bệnh nhân HIV năm 2000 (Bonnet 2004).

**Bảng 1. Nguy cơ tương đối mắc các loại u lympho khác nhau ở bệnh nhân HIV khi so với quần thể người bình thường (từ Goedert 2000)**

NHL ác tính nói chung	165
NHL ác tính mức độ cao	348
NHL thể nguyên bào miễn dịch	652
Burkitt's NHL	261
Không phân loại được	580
U lympho tiên phát hệ TKTW (PCNSL)	> 1,000
NHL ác tính mức độ thấp	14
U tương bào	5
Bệnh Hodgkin	8

U lympho ác tính ở bệnh nhân HIV rất không đồng nhất về sinh học. Tần suất và mức độ đột biến tạo u hoặc rối loạn điều hòa cytokine là khác nhau, và nguồn gốc mô học di truyền của các tế bào ác tính cũng khác nhau (Porcu 2000). Ngoài ra, mối liên quan tới EBV và các virus gây ung thư khác như HHV-8 hay SV40 là biến thiên. Mức độ suy giảm miễn dịch cũng khác nhau rõ. U lympho Burkitt và bệnh Hodgkin thường xảy ra khi miễn dịch còn tốt, còn u

lympho ác tính dạng nguyên bào miễn dịch (immunoblastic) và PCNSL thường gặp khi suy giảm miễn dịch nặng.

Tuy nhiên, các u lympho ác tính ở bệnh nhân HIV – cả NHL và bệnh Hodgkin – đều có nhiều đặc điểm lâm sàng giống nhau. Các đặc điểm đó bao gồm tốc độ phát triển nhanh, chẩn đoán thường ở giai đoạn muộn với các biểu hiện ngoài hạch, đáp ứng điều trị kém, tỷ lệ tái phát cao và tiên lượng nói chung tồi (Levine 2000).

Thậm chí trong kỷ nguyên của HAART, điều trị u lympho ác tính vẫn còn nhiều thách thức. Mặc dù hóa trị liệu có thể áp dụng ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, phương pháp này vẫn phức tạp và cần phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ HIV và bác sĩ huyết học/ung thư.

Chương này sẽ thảo luận NHL, PCNSL và u lympho Hodgkin thành 3 phần riêng biệt. Bệnh Castleman đa ổ cũng được bàn đến mặc dù đây không được coi là u lympho ác tính. NHL độ ác tính thấp rất hiếm ở bệnh nhân HIV và do đó sẽ không được thảo luận ở đây. Điều trị các ca đó vẫn tuân theo các khuyến cáo như ở bệnh nhân không nhiễm HIV.

### ***U lympho ác tính không Hodgkin (NHL)***

Mối liên quan giữa NHL và AIDS đã được mô tả từ lâu - ca đầu tiên được thông báo chỉ 1 năm sau khi AIDS được mô tả và thậm chí còn trước khi phát hiện ra virus HIV (Ziegler 1982). NHL tế bào B độ ác tính cao đã là bệnh chỉ điểm của AIDS từ 1985.

Trên 90% số ca NHL ở bệnh nhân HIV có nguồn gốc từ tế bào B. Gần như toàn bộ các ca này có độ ác tính cao. Có 2 type mô học chính: theo phân loại của WHO đó là u lympho Burkitt chiếm 30-40% số ca và u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chiếm 40-60%. Tuy nhiên một tỷ lệ khá lớn các u lympho ác tính ở bệnh nhân HIV (tới 30%) không thể phân loại được, ngay cả khi có các nhà mô bệnh học nhiều kinh nghiệm để tham chiếu. Một tỷ lệ nhỏ các NHL (1-3%) là các u lympho ác tính lan tỏa hoặc ở các khoang cơ thể và được xếp vào một mục riêng (xem dưới).

Tiên lượng bệnh nhân NHL rất tồi khi chưa có HAART, thường 6-9 tháng (Levine 2000). Từ khi có HAART, điều này đã thay đổi (xem dưới). Tuy nhiên còn chưa rõ liệu bệnh cảnh lâm sàng và mô bệnh học của NHL có thay đổi theo không.

### **Các triệu chứng và dấu hiệu**

Triệu chứng chính là hạch to. Các hạch thường chắc, không di động hoặc di động ít và không đau. Một tỷ lệ lớn các bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn khi chẩn đoán. Giai đoạn Ann Arbor III-IV gần như đã thành quy luật, và các triệu chứng B (sốt, mồ hôi trộm và/hoặc sụt cân) gặp ở đa số các ca (60-80%). Một môi, suy nhược và suy sụp nhanh về thể chất rất phổ biến. Các

biểu hiện ngoài hạch cũng hay gặp, đôi khi rất kỳ cục. Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, 81% trong số 203 bệnh nhân có ít nhất một vị trí ngoài hạch (Hoffmann 2003). Ổ mắt, tinh hoàn, tim, vú, bàng quang, thận, cơ, xương đều có thể chịu ảnh hưởng. Đường tiêu hóa, gan và tủy xương là những nơi hay gặp nhất. Tổn thương thứ phát ở hệ TKTW cũng có thể xảy ra. Với biểu hiện ngoài hạch, các triệu chứng khác tùy từng vị trí tổn thương, ví dụ đau bụng do gan lách to, xuất huyết hoặc các biểu hiện tắc ruột do tổn thương ở ruột, đau xương khi có thâm nhiễm vào xương hoặc đau đầu do có tổn thương não.

### Chẩn đoán

Chẩn đoán mô học nhanh chóng là rất quan trọng. Nếu sinh thiết tủy xương không đem đến chẩn đoán chắc chắn, cần bóc một hạch (cổ, nách hoặc bẹn). Sinh thiết hạch đơn thuần thường không đủ để định dưới nhóm.

Cần gửi bệnh phẩm tới một phòng xét nghiệm có kinh nghiệm về bệnh học của hạch. Chẩn đoán mô bệnh học cần đưa ra được dưới nhóm (Burkitt?), tốc độ tăng sinh và đặc điểm bộc lộ (phải có CD20, nếu thêm được CD10, CD138, MUM-1 thì tốt) do những đặc tính này đều quyết định vấn đề điều trị (xem dưới). Đối với bác sỹ lâm sàng, không nên chấp nhận ngay chẩn đoán mô bệnh học mà cần thảo luận với nhà giải phẫu bệnh học, đặc biệt là khi có những mâu thuẫn với bệnh cảnh lâm sàng.

Mọi bệnh nhân NHL cần được chia giai đoạn theo bảng chia Ann Arbor (Bảng 2a, b).

<b>Bảng 2a. Chia giai đoạn theo phân loại Ann-Arbor</b>	
I	Biểu hiện ở một vùng hạch (I) hoặc một cơ quan/vị trí ngoài hạch (IE)
II	Biểu hiện ở 2 vùng hạch cùng bên cơ hoành (II) hoặc ở một cơ quan/vị trí ngoài hạch kèm theo hạch vùng ở vị trí đó, không hoặc có kèm theo hạch ở các vùng khác cùng bên cơ hoành (IIE)
III	Hạch ở 2 bên cơ hoành (III), có thể kèm theo biểu hiện tại chỗ ở một cơ quan ngoài hạch (IIIE) hoặc ở lách (IIIS) hoặc cả hai (IIIE+S)
IV	Biểu hiện lan tỏa ở một hoặc nhiều cơ quan ngoài hạch có hoặc không có hạch vùng gần đó; hoặc biểu hiện ở một cơ quan ngoài hạch với hạch xa vùng đó

Các xét nghiệm cần thiết để xác định giai đoạn là X quang phổi, siêu âm bụng, sinh thiết tủy xương (tủy đồ đơn thuần là không đủ) và CT vùng cổ, ngực và bụng. Ngoài các xét nghiệm đánh giá tình trạng miễn dịch và VL, cần làm thêm công thức máu, máu lắng, CRP, acid uric, LDH, chức năng gan thận và điện giải. Điện tâm đồ và siêu âm tim cũng quan trọng. Các

thuốc hóa trị liệu gây độc cho tim như các anthracycline chỉ theo dõi được khi các xét nghiệm về tim mạch được làm từ trước điều trị. Chức năng phổi cần được kiểm tra trước khi điều trị bleomycin.

<b>Bảng 2b. Mỗi giai đoạn đều được chia thành mức A và B</b>	
A	Không triệu chứng
B	Các triệu chứng toàn thân: a) sút cân không rõ nguyên nhân trên 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng vừa qua và/hoặc b) sốt kéo dài hoặc hồi quy không rõ nguyên nhân với nhiệt độ trên 38°C và/hoặc c) mồ hôi trộm nhiều

Sau 2 chu kỳ hóa trị liệu, cần đánh giá lại giai đoạn để xem đáp ứng điều trị ra sao. Việc đánh giá giai đoạn cần dựa vào vị trí gốc của u lympho. Sau khi hoàn thành liệu trình, cần sinh thiết tủy xương để xác định giai đoạn một cách hoàn chỉnh (nếu có tổn thương tủy xương) và tất cả các CT scan cần thiết. Khi có thoái triển hoàn toàn, đánh giá lại giai đoạn cần thực hiện mỗi 3 tháng. Có thể cân nhắc khoảng thời gian dài hơn tới 6 tháng sau 1 năm điều trị và 12 tháng sau 2 năm. Tái phát sau 3 năm là rất hiếm.

Trong giai đoạn nặng của bệnh (Ann Arbor III-IV), và đặc biệt khi có tổn thương tai mũi họng, chọc DNT để chẩn đoán là cần thiết trước khi hóa trị liệu để loại trừ u lan vào màng não. Cùng lúc đó, có thể tiêm nội tủy 15 mg methotrexate để dự phòng. Cách làm này tuy được các nhà ung thư học chấp nhận nhưng cũng chưa có nghiên cứu đối chứng nào xác định nó có đem lại hiệu quả thực sự hay không.

### **Điều trị**

Do khả năng lan nhanh, kể cả các u “giai đoạn sớm” cũng rất hiếm khi khu trú. Giai đoạn thực sự của bệnh thường bị đánh giá thấp – do đó mọi u lympho ác tính ở bệnh nhân HIV cần được điều trị bằng hóa trị liệu toàn thân với mục tiêu là chữa khỏi. Phẫu thuật hoặc tia xạ đơn thuần thường không đủ. Cần điều trị sớm do u lympho ác tính thường tiến triển rất nhanh. Đặc biệt không nên tốn thời gian vào việc phân loại giai đoạn. Mọi xét nghiệm nên hoàn thành trong vòng 1 tuần.

Ở châu Âu, NHL thể tế bào lớn lan tỏa đã được điều trị bằng phác đồ cơ bản là CHOP trong nhiều năm (thường 4-6 chu kỳ, xem bảng). CHOP là tên viết tắt của phác đồ hóa trị liệu gồm cyclophosphamide, adriamycin (hydroxydoxorubicin), vincristine (oncovin) and prednisolone. Cho tới nay chưa có phác đồ nào tỏ ra ưu việt hơn. CHOP có thể dùng ngay cả

tại những cơ sở ngoại trú và tương đối dễ dung nạp. Cần ít nhất 4 chu kỳ, sau khi đã đạt thoái triển hoàn toàn, thêm 2 chu kỳ nữa.

Phác đồ CHOP tiêu chuẩn 3 tuần (CHOP-21) được trình bày trong Bảng 3. Sau khi đã có thành công của CHOP-14 ở bệnh nhân HIV âm tính (Pfreundschuh 2004), CHOP-21 có thể được rút ngắn: trong CHOP-14 (một chu kỳ mỗi 2 tuần), việc sử dụng hormone tăng trưởng G-CSF (ví dụ Filgrastim 30-48 triệu đơn vị hoặc Neupogen™ 300/480 µg s.c. hàng ngày vào ngày từ 4 đến 13) làm giảm thời gian hạ bạch cầu. Cách làm này không chỉ làm giảm tính nhạy cảm với nhiễm trùng, mà còn tăng mật độ liều thuốc của phác đồ. Tuy nhiên chưa có dữ liệu so sánh ở bệnh nhân HIV. Chúng tôi đã có nhiều kinh nghiệm tốt với cách làm này - ở bệnh nhân HIV, có thể làm ngắn khoảng cách liều.

Chúng tôi khuyến cáo sử dụng co-trimoxazole phụ trợ cho tới ít nhất 1 tháng sau khi hoàn thành hóa trị liệu (960 mg tuần 3 lần), không phụ thuộc vào CD4. Nên súc miệng bằng nước súc miệng và các thuốc kháng nấm dùng tại chỗ như amphotericin. Tuân thủ điều trị là một yếu tố quan trọng. Trong thời gian hóa trị liệu, ít nhất cần theo dõi tình trạng bệnh nhân, công thức máu và chức năng gan thận 2 lần mỗi tuần. Điều trị có thể được tiếp tục với liều đầy đủ theo quy trình nếu bạch cầu trên 3,000/µl và tiểu cầu trên 80,000/µl vào ngày điều trị theo kế hoạch. Cần khuyến bệnh nhân theo dõi nhiệt độ hàng ngày và đến khám ngay nếu có sốt.

<b>Bảng 3: Phác đồ CHOP (4-6 chu kỳ mỗi 3 tuần, lặp lại vào ngày 22) *</b>		
Cyclophosphamide	Endoxan®	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1
Doxorubicin	Doxo-Cell®, Adriblastin®	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1
Vincristine	Vincristin®	1.4 mg/m <sup>2</sup> (cao nhất 2 mg) i.v. Ngày 1
Prednisolone	Decortin H®	2 viên tổng cộng 50 mg uống, Ngày 1-5
Mesna	Uromitexan®	20 % liều cyclophosphamide vào giờ 0, 4, 8 (lưu ý truyền tĩnh mạch cyclophosphamide trong thời gian ngắn hoặc uống)

\* Phác đồ CHOP tiêu chuẩn ("CHOP 21"). Lặp lại vào ngày 22. Một cách khác là với CHOP-14, chu kỳ được rút ngắn nhờ có G-CSF (xem phần lời).

### *Rituximab trong nhiễm HIV?*

Sự kiện kháng thể đơn dòng CD20 với tên rituximab (MabThera™ hoặc Rituxan™) ra đời là một trong những tiến bộ lớn nhất của ung thư học trong những năm gần đây. Trong nhiều loại u lympho, kháng thể này gắn đặc hiệu vào các tế bào B mang CD20 (CD20 được bộc lộ ở hầu hết các tế bào u lympho) và cải thiện đáng kể hiệu quả và thời gian đáp ứng điều trị đối với hóa trị liệu truyền thống. Phối hợp CHOP và rituximab ("R-CHOP") đã trở thành tiêu

chuẩn trong điều trị nhiều u lympho ác tính. Rituximab nói chung dung nạp tốt, nhưng thường dẫn tới giảm tế bào B kéo dài và đôi khi dẫn tới hạ bạch cầu nặng (Voog 2003). Hiện chưa rõ liệu rituximab có tác dụng trên lâm sàng lớn lao như vậy hay không ở bệnh nhân HIV. Kết quả từ nghiên cứu AMC 010, một nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ, đã có một vài nghi ngờ (Kaplan 2005). Tổng số 143 bệnh nhân AIDS mắc NHL có CD20 đã được chia ngẫu nhiên thành nhóm điều trị CHOP và nhóm điều trị R-CHOP (rituximab liều thông thường 375 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 sau đó duy trì hàng tháng sau 3 tháng điều trị hóa chất). Ngoài điều trị hóa chất, mọi bệnh nhân đều được dùng G-CSF, co-trimoxazole dự phòng và phác đồ HAART không có AZT. Cả hai nhóm đều có rất ít sự khác biệt về các yếu tố ban đầu trước điều trị. Ở nhóm rituximab, CD4 thấp hơn tuy không có ý nghĩa thống kê (128 so với 158/ $\mu$ l). Các chỉ số khác như mô học, giai đoạn bệnh... đều không có khác biệt. Thậm chí các chu kỳ CHOP đã được tiến hành theo cùng mật độ ở cả 2 nhóm, và chỉ cần giảm liều rất ít. Về kết quả điều trị, không có sự khác biệt về độ dài thời gian đáp ứng, thời gian không có bệnh hoặc tỷ lệ sống sót chung. Tuy nhiên, hạ bạch cầu và tỷ lệ mắc các nhiễm trùng (đặc biệt nhiễm trùng nặng) là cao hơn ở nhóm rituximab. Trong số 15 bệnh nhân tử vong vì nhiễm trùng, 14 là trong nhóm điều trị rituximab. Nguyên nhân tử vong là nhiễm trùng huyết do các loại vi khuẩn khác nhau – cả vi khuẩn gram âm và gram dương đều đã được thông báo. Tử vong xảy ra ở 8/15 bệnh nhân trong 2 chu kỳ đầu, mặc dù có 6 ca tử vong vào thời điểm cuối của hóa trị liệu. Các ca tử vong gặp ở mọi trung tâm nghiên cứu và do đó không phải là do thiếu kinh nghiệm. Một yếu tố nguy cơ khác nữa là CD4 thấp – 8/13 bệnh nhân có CD4 thấp hơn 50 tế bào/ $\mu$ l. Nguyên nhân gây nhiễm trùng nặng hiện còn chưa rõ. Về mặt sinh lý bệnh, có lẽ trong hoàn cảnh suy giảm tế bào T ở bệnh nhân HIV, hiện tượng suy giảm kéo dài tế bào B do rituximab hoặc giảm globulin đã gây ra tác động xấu (Miles 2005). Từ những kết quả đó, rituximab có vẻ không đem lại hiệu quả rõ rệt ở bệnh nhân HIV mắc u lympho ác tính, và nếu có hiệu quả chăng nữa thì hiệu quả đó lại bị nguy cơ nhiễm trùng làm mất đi. Trong một nghiên cứu ở Ý, rituximab được kết hợp với CDE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide), biến chứng nhiễm trùng gây tử vong đã xảy ra ở 8% bệnh nhân (Spina 2005). Ngược lại, trong một nghiên cứu ở Pháp, tỷ lệ nhiễm trùng không hề tăng lên và tỷ lệ thoái triển hoàn toàn cao tới 77% (Boue 2006).

Theo ý kiến của chúng tôi, ở bệnh nhân HIV, rituximab chỉ nên dùng trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhẹ. Ngoài ra, cần có thêm nhiều số liệu. Vì lý do này, một nghiên cứu đa trung tâm đã được khởi động tại Đức từ năm 2006 và đang cố gắng thu thập càng nhiều bệnh nhân càng tốt.



### *Các phác đồ hóa trị liệu mạnh hơn CHOP*

Các nghiên cứu trước đây cho thấy hóa trị liệu mạnh dẫn tới nguy cơ nhiễm trùng và nhiễm độc cao (Kaplan 1997), và một xu hướng tồn tại trong thời gian dài là hoãn điều trị bệnh nhân HIV hoặc điều trị với liều thấp hơn. Xu hướng này đã thay đổi từ khi có HAART. Một vài nghiên cứu dọc đã cho thấy sự dung nạp hóa trị liệu đã tăng lên khi có HAART (Powles 2002, Sparano 2004).

Trong vài năm qua, một số nghiên cứu thử nghiệm đã được công bố, trong đó bệnh nhân HIV được điều trị bằng CHOP. Cũng có các nghiên cứu sử dụng doxorubicin dưới dạng liposomal Caelyx™ (Levine 2004) hoặc tăng liều cyclophosphamide (Costello 2004). Ngoài ra, CDE khi được truyền trong vài ngày đã giúp tránh được nguy cơ kháng hóa trị liệu của tế bào u lympho (Sparano 2004). Tỷ lệ thoái triển hoàn toàn trong các nghiên cứu đó là 50-75%. Liệu các phương pháp này có thực sự tốt hơn CHOP đơn thuần hay không vẫn còn chưa rõ. Theo chúng tôi, chúng chưa sẵn sàng cho sử dụng ngoài phạm vi các nghiên cứu lâm sàng.

Thậm chí ghép tế bào gốc hiện đã có thể thực hiện ở bệnh nhân HIV – điều mà vài năm trước không thể nghĩ đến. Liều hóa trị liệu rất cao kết hợp với HAART cũng dung nạp tốt (Gabarre 2000 + 2004, Kang 2002, Re 2003, Krishnan 2005). Đối với bệnh nhân u lympho Burkitt, các quy trình tăng cường vốn được áp dụng cho bệnh nhân HIV nay cũng đã thành công ở bệnh nhân HIV dương tính (xem dưới).

Vì vậy hiện nay, câu hỏi về hóa trị liệu tăng cường ở bệnh nhân HIV không phải ở chỗ liệu có áp dụng được không mà ở chỗ bệnh nhân nào thực sự cần và bệnh nhân nào sẽ đáp ứng tốt với liều cao.

### **HAART và các yếu tố nguy cơ cổ điển**

Khởi đầu người ta thấy tác động của HAART lên tiên lượng NHL ở bệnh nhân HIV có vẻ mâu thuẫn. Ít nhất có 4 nghiên cứu thuần tập cho kết quả nghiêm túc (Conti 2000, Levine 2000, Matthews 2000, Chow 2001). Các kết quả đó ngược lại với các nghiên cứu dọc nhỏ hơn nhưng phân tích kỹ hơn. Chúng cho thấy HAART có tác dụng cải thiện rõ rệt tiên lượng (Thiessard 2000, Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Powles 2002, Vilchez 2002, Navarro 2003, Vaccher 2003, Sparano 2004). Ngoài tỷ lệ sống sót, một số nghiên cứu còn thấy tăng thời gian sống không có bệnh, tỷ lệ đáp ứng điều trị và thậm chí là tăng khả năng dung nạp hóa trị liệu.

Các yếu tố nguy cơ sống sót ở NHL “cổ điển” (giai đoạn Ann Arbor, LDH, tuổi, điểm Karnofsky) ít có giá trị đối với bệnh nhân HIV so với các yếu tố liên quan tới HIV (CD4, tiên

sử AIDS), nhưng khi có HAART, bản thân các yếu tố nguy cơ HIV này cũng giảm giá trị (Hoffmann 2003, Lim 2005). Trong nhóm thuần tập đa trung tâm của chúng tôi với trên 200 bệnh nhân, thành công về miễn dịch và virus của HAART là một yếu tố quan trọng và độc lập để tiên lượng bệnh nhân (Hoffmann 2003). Điều này cũng đúng cho bệnh nhân với hệ miễn dịch còn tốt ( $CD4 > 200$  tại thời điểm có u lympho ác tính). Yếu tố nguy cơ duy nhất xuất hiện thêm là bệnh lý ngoài hạch và tiền sử AIDS, tuy nhiên cũng chỉ có giá trị dự báo thấp. Tuy nhiên, khi phân tích mô học, sự xuất hiện một cột trung tâm mầm (post germinal centre profile) cũng liên quan tới tiên lượng tồi (Hoffmann 2003).

Như vậy, về mặt thực hành: đối với một bệnh nhân chưa điều trị HAART bao giờ, khả năng thoái triển hoàn toàn không hẳn là không có kể cả khi tình trạng ban đầu là tồi (u lympho ác tính giai đoạn nặng hoặc nhiễm HIV giai đoạn nặng). Mọi bệnh nhân cần điều trị HAART càng sớm càng tốt, thậm chí khi suy giảm miễn dịch mức độ vừa. Cần chọn phác đồ hóa trị liệu với mục đích chữa khỏi cho bệnh nhân và nếu được thì không nên giảm liều.

### **Dùng HAART khi nào và phác đồ nào?**

Nếu bệnh nhân đang điều trị HAART thì vẫn nên tiếp tục khi dùng hóa trị liệu. Tùy vào tình trạng kháng thuốc mà có thể thay AZT (gây độc tủy xương) hoặc d4T/ddI (bệnh đa dây thần kinh, đặc biệt khi phối hợp với vincristine). Nếu bệnh nhân chưa dùng HAART bao giờ, có thể hoàn thành 1-2 chu kỳ CHOP đầu tiên sau đó bắt đầu điều trị HAART. Một số tác giả ưu tiên hoàn thành cả 6 chu kỳ trước khi điều trị HAART để tránh tương tác thuốc và độc tính (Little 2003). Theo ý kiến của chúng tôi, cũng không cần thiết phải như vậy. Tuy nhiên, chọn lựa ARV sao cho hợp lý cũng không dễ. Các thuốc AZT, d4T, và ddI cần tránh do độc tính của chúng. Phản ứng quá mẫn do abacavir (sốt, mệt mỏi) có thể gây khó khăn khi chẩn đoán phân biệt trong khi hóa trị liệu; chức năng thận cũng phải được theo dõi khi điều trị tenofovir. Không có nhiều thông tin về tương tác giữa PI và NNRTI với cyclophosphamide và các chất kim hãm tế bào khác. Tác động lên doxorubicin có lẽ rất ít (Toffoli 2004).

Ở bệnh nhân chưa bao giờ điều trị HAART, không có kháng thuốc và không có tổn thương thận từ trước, chúng tôi ưa phối hợp TDF, 3TC/FTC và một NNRTI. Phác đồ này nói chung được dung nạp tốt ở phần lớn các ca, có số viên thuốc ít, và ít tương tác. Khi sử dụng phác đồ chứa PI tăng cường, cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu thường xuyên.

### **Một số thể bệnh u lympho đặc biệt**

**U lympho Burkitt hoặc dạng Burkitt (BL/BLL):** có khả năng tăng sinh rất mạnh và ác tính, và luôn là vấn đề ngay cả với bệnh nhân HIV âm tính. Trong thể bệnh này, CHOP là không

đủ (Trümper 2001). Liệu nhận xét này có đúng cho bệnh nhân HIV hay không thì còn chưa rõ, nhiều bác sĩ gần đây có xu hướng điều trị bệnh nhân mắc u lympho Burkitt theo phác đồ mạnh hơn. Một quy trình chính liều theo nhóm nghiên cứu đa trung tâm của Đức áp dụng cho bệnh bạch cầu cấp dòng nguyên bào lympho (GMALL) đã được sửa đổi để điều trị cho bệnh nhân HIV âm tính mắc Burkitt-NHL/B-ALL. Phác đồ này bao gồm 4-6 chu kỳ ngắn 5 ngày đa hóa trị liệu thay đổi giữa chu kỳ A và B. Khởi đầu trước chu kỳ 1 bằng cyclophosphamide và prednisone, mỗi loại 5 ngày. Trong chu kỳ A, ifosphamide với liều chia nhỏ được dùng trong 5 ngày, kèm theo methotrexate liều trung bình hoặc cao 500-3,000 mg/m<sup>2</sup>, VM26, cytarabine (ara-C), vincristine, và dexamethasone. Trong chu kỳ B, ara-C, VM26 và ifosphamide được thay thế bằng doxorubicin và cyclophosphamide (Hoelzer 1996). Các kết quả sơ bộ cho thấy phác đồ có đáp ứng tốt hơn CHOP (Hoffmann 2006) và các tỷ lệ đều tương đương với bệnh nhân HIV âm tính (Oriol 2003). Tuy nhiên quy trình GMALL là một quy trình hóa trị liệu mạnh, không thể áp dụng ngoại trú được. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong bệnh viện là rất quan trọng. Các trung tâm chưa có kinh nghiệm về phác đồ này không nên áp dụng cho bệnh nhân HIV.

Cũng như phác đồ B-ALL, các phác đồ mạnh khác cũng đã được áp dụng (Cortes 2002, Wang 2003). Vấn đề rõ nhất của các nghiên cứu là không có nhóm chứng. Chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên nào. Tuy nhiên có nhiều bằng chứng cho thấy các bệnh nhân u lympho Burkitt điều trị theo cách truyền thống đều có tiên lượng tồi ngay cả khi có HAART (Conti 2000, Lim 2005, Spina 2005). Mặc dù không phải mọi nhóm nghiên cứu đều khẳng định điều này (Bower 2005), phác đồ điều trị mạnh cần được áp dụng ở mọi bệnh nhân u lympho Burkitt. Tình trạng miễn dịch kém hoặc NTCH không nhất thiết là yếu tố cản trở việc này (Lehmann 2005).

**U lympho nguyên tương bào:** là một thể bệnh tương đối mới ở bệnh nhân HIV. Các u lympho nguyên tương bào có lẽ thuộc dòng u lympho ác tính tế bào lớn lan tỏa, nhưng có đặc điểm miễn dịch khác, thường tương ứng với các tế bào cột trung tâm mầm – dấu ấn kháng nguyên tế bào B CD20 âm tính, trong khi đó các kháng thể tương bào hoạt động VS38c và CD138 lại dương tính (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Khoang miệng là nơi hay biểu hiện triệu chứng (Gaidano 2002), mặc dù các tổn thương ngoài miệng cũng đã gặp (Chetty 2003). Có mối liên quan chặt chẽ với nhiễm HHV-8. Giống như u lympho Burkitt, u lympho nguyên tương bào có tốc độ tăng sinh rất nhanh và rất ác tính. Các dữ liệu gần đây cho thấy tiên lượng vốn tồi trước đây đã được cải thiện đáng kể do HAART (Teruya-Feldstein 2004, Lester 2004). Trong một nghiên cứu 89 bệnh nhân NHL, chúng tôi đã thấy các trung tâm cột

mảm hay xuất hiện ở u lympho nguyên tương bào và là một yếu tố tiên lượng tồi (Hoffmann 2005). Theo chúng tôi bệnh nhân cần được điều trị bằng phác đồ mạnh hơn CHOP.

**U lympho lan tỏa tiên phát (PEL):** lymphoma là một thể hiếm nhưng khó điều trị, còn gọi là u lympho trong khoang cơ thể (Carbone 1997, 2000). Các u lympho này thường rất khó chẩn đoán bằng mô học. Các khối u nhìn thấy được là rất hiếm, và các tế bào ác tính thường chỉ tìm thấy được trong các khoang cơ thể (ví dụ màng phổi, màng tim, màng bụng). Có những đặc điểm tương tự với các nguyên bào miễn dịch và không phân hóa không B, không T. Tràn dịch màng phổi và màng tim khi xuất hiện ở bệnh nhân HIV và chứa các tế bào ác tính là gợi ý chẩn đoán PEL. Cần có một nhà giải phẫu bệnh để giúp khẳng định chẩn đoán. Có mối liên quan chặt chẽ tới HHV-8, virus có thể được tìm thấy trong các tế bào ác tính và có tính chất bộc lộ gen khá điển hình (Simonelli 2005, Fan 2005). Gần đây, một biến thể đơn độc đã được thông báo, khó phân biệt về hình thái cũng như miễn dịch với PEL cổ điển (Chadburn 2004). Đáp ứng với CHOP thường tồi và tồi hơn so với NHL thể nguyên trung bào (centroblastic) (Simonelli 2003). Một số ca thoái triển hoàn toàn do HAART cũng đã được thông báo (Boulanger 2001, Hocqueloux 2001). Chúng tôi đã gặp 2 bệnh nhân PEL tử vong sau vài tháng mặc dù đã điều trị CHOP và HAART.

Gần đây, một phác đồ hóa trị liệu phối hợp với methotrexate đã được thông báo với 3/7 bệnh nhân đạt được thoái triển hoàn toàn - một thành tựu đáng kể và cần được theo dõi thêm (Boulanger 2003). Ngược lại, cũng có những báo cáo về thất bại của những phác đồ rất mạnh (Waddington 2004).

### **Điều trị khi tái phát, ghép tế bào gốc**

Tới nay chưa có khuyến cáo cụ thể nào cho điều trị NHL tái phát. Tiên lượng NHL tái phát là tồi. Một nhóm tác giả người Mỹ đã báo cáo những kết quả tốt khi điều trị theo phác đồ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, ara-C và cisplatin) – phác đồ DHAP hay dùng không có tác dụng trong trường hợp này (Bi 2001). Các phác đồ cứu cánh đơn trị liệu bằng mitoguazon hoặc liposomal daunorubicin có dung nạp tốt nhưng chủ yếu chỉ có giá trị giảm nhẹ (Levine 1997, Tulpule 2001).

Luôn cần kiểm tra xem bệnh nhân u lympho ác tính tái phát có đủ tiêu chuẩn để ghép tế bào gốc tự thân hay không (ASCT). Trong ASCT, cường độ của hóa trị liệu có thể tăng lên rõ rệt bằng các tế bào gốc đa năng. Sau hóa trị liệu gây diệt tủy, bệnh nhân được truyền lại tế bào gốc.

Đã có 70 ca được báo cáo trên toàn cầu (Gabarre 2000 + 2004, Re 2003, Krishnan 2005, Serrano 2005, Hoffmann 2006), kể cả một số ca ghép tế bào gốc từ người khác (Kang 2002).

Vấn đề ở nhiều trung tâm huyết học là vấn đề hậu cần, tức là việc bảo quản các tế bào gốc, vốn phải tuân theo những quy định rất nghiêm ngặt. Việc bảo quản các bệnh phẩm có khả năng lây nhiễm cao của bệnh nhân HIV cùng với tế bào gốc của các bệnh nhân không nhiễm trong cùng một bình lạnh là không được phép – cần một bình khác (rất đắt).

### ***U lympho ác tính tiên phát của hệ thần kinh trung ương***

U lympho ác tính tiên phát hệ TKTW (PCNSL) là một biến chứng muộn của HIV và xảy ra ở 10% bệnh nhân AIDS. Tỷ lệ mắc mới PCNSL đã giảm nhiều trong những năm gần đây khi so sánh với các u lympho ác tính toàn thân.

Gần như 100% số ca PCNSL có liên quan tới EBV (Camilleri-Broet 1997) và về mặt mô bệnh học, các khối u đa số có hình ảnh của u lympho không Hodgkin loại tế bào lớn lan tỏa. CD4 luôn luôn dưới 50/ $\mu$ l tại thời điểm chẩn đoán. Trong thời kỳ trước HAART, PCNSL có tiên lượng tồi nhất trong số các bệnh chỉ điểm AIDS, thời gian sống trung bình dưới 3 tháng (Fine and Maher 1993). Trong những năm gần đây, bức tranh ảm đạm này đã thay đổi rõ rệt. Trong thời kỳ HAART, tỷ lệ sống sót có thể tới vài năm và thậm chí có thể đạt được thoái triển hoàn toàn (Hoffmann 2001).

#### **Các dấu hiệu và triệu chứng**

Các thiếu hụt thần kinh xảy ra tùy thuộc vào vị trí và kích thước tổn thương. Co giật có thể là biểu hiện đầu tiên. Thay đổi tính nết, đau đầu, và liệt khu trú cũng hay gặp. Thường không sốt. Do các bệnh nhân đều suy giảm miễn dịch nặng nên các triệu chứng về thể chất có thể che khuất bệnh cảnh thực sự.

#### **Chẩn đoán**

Cần chụp CT hoặc tốt hơn là MRI càng nhanh càng tốt. Thường gặp tổn thương khối, đơn độc, ngấm thuốc, phù xung quanh mức độ ít hoặc vừa, và thường choán ít chỗ. Chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất là nhiễm toxoplasma ở não. Một khối u đơn độc và phù ít thường là PCNSL. Tuy nhiên đôi khi có thể có 2-4 tổn thương tương đối lớn (trên 2 cm). Rất hiếm có trên 4 tổn thương PCNSL.

Ngoài một xét nghiệm huyết thanh toxoplasma mà nếu âm tính sẽ loại chẩn đoán toxoplasma, việc xét nghiệm CD4 cũng rất cần thiết. Miễn dịch càng tốt, khả năng PCNSL càng thấp.

Trong nhóm thuần tập của chúng tôi, dưới 20% số bệnh nhân có CD4 trên 50. Tuy nhiên khi CD4 trên 100, chẩn đoán toxoplasma cũng ít có khả năng. Ngoài khám lâm sàng, cần làm thêm một số xét nghiệm khác (X quang phổi, siêu âm bụng) để xác định liệu tổn thương TKTW có phải là thứ phát sau u lympho ác tính toàn thân hay không. Cũng cần soi đáy mắt để loại trừ tổn thương mắt (tới 20%).

Chẩn đoán phân biệt còn cần lưu ý tới áp xe, glioblastoma và ung thư di căn não. Khi không có tăng áp lực nội sọ, có thể chọc dịch não tủy để tìm tế bào ác tính. Khi PCR tìm EBV dương tính, u lympho thần kinh trung ương càng có khả năng. Trong những trường hợp đó, cần lưu ý đến u hạt dạng lympho ở não, vốn có hình ảnh MRT rất phức tạp (Wyen 2006, Patsalides 2006).

Trong đa số các ca bệnh, có thể bắt đầu điều trị theo hướng toxoplasma trước và tránh steroid nếu có thể. Nếu không thành công, cần nghĩ đến PCNSL. Trong các ca này, sinh thiết não (stereotactic brain biopsy) là cần thiết để khẳng định chẩn đoán. Điều này chỉ giá trị khi chưa điều trị steroid bởi chỉ cần một liều nhỏ steroid có thể khiến không chẩn đoán được mô bệnh học.

### **Điều trị**

Trong nhiều năm, chiếu xạ vào sọ là lựa chọn duy nhất điều trị PCNSL bất kể HIV âm hay dương tính. Ở bệnh nhân HIV âm tính, kết hợp tia xạ và steroid có thể đạt thoái triển trong 12-18 tháng. Ở bệnh nhân HIV trước khi có HAART, tia xạ chỉ cải thiện thời gian sống sót thêm 0,9-3 tháng (Fine 1993). Rất hiếm có ca sống được trên 1 năm.

Tiên lượng bệnh nhân HIV âm tính đã cải thiện nhiều trong những năm gần đây do phối hợp hóa trị liệu có methotrexate (MTX) và tia xạ. Một số nghiên cứu nhỏ đã cho thấy đơn trị liệu bằng liều cao MTX cũng hiệu quả, do đó có thể giữ tia xạ cho trường hợp tái phát (De Angelis 2001). Kết quả này liệu có áp dụng được cho bệnh nhân HIV hay không thì còn chưa rõ. Ngoài ra, tỷ lệ mắc PCNSL nay cũng đã giảm nhiều khiến cho dữ liệu cần thiết (nghiên cứu tiến) để chứng minh hiệu quả của phác đồ cũng khó mà đạt được trong thời gian tới. Vì vậy chưa thể đưa ra khuyến cáo cụ thể nào vào thời điểm này.

Một số tác giả ưa dùng tia xạ đơn thuần cho bệnh nhân HIV (chia nhỏ liều, tổng liều 40 Gy). Theo kinh nghiệm của chúng tôi, có thể thử điều trị MTX tĩnh mạch (3 g/m<sup>2</sup> mỗi 14 ngày kết hợp leucovorin) – để tránh tổn thương thần kinh do tia xạ. Một nghiên cứu nhỏ ở bệnh nhân HIV cho thấy cách này là thiết thực (Jacomet 1997).

Tuy nhiên yếu tố quyết định ở mọi ca bệnh – không phụ thuộc vào phác đồ cụ thể nào được chọn – là khả năng phục hồi miễn dịch cao nhất có thể được. Với HAART, thời gian sống sót tới vài năm đã trở thành sự thực. Thoái triển hoàn toàn đã được thông báo ở một số ca chỉ điều trị HAART (McGowan 1998, Corales 2000). Trong nhóm thuần tập 29 bệnh nhân PCNSL của chúng tôi, tất cả 4 bệnh nhân có CD4 tăng đều sống trên 18 tháng. Ba trong số 4 bệnh nhân đạt được thoái triển hoàn toàn. Một bệnh nhân còn sống trên 6 năm mà không có biểu hiện của tái phát (Hoffmann 2001). Qua phân tích đa biến, HAART là yếu tố duy nhất tương quan tới kéo dài thời gian sống sót cùng với chiếu xạ vùng sọ. Hai trong số các bệnh nhân trên đã tử vong sau khoảng 3 năm do hội chứng thần kinh tiến triển, có lẽ là di chứng lâu dài của xạ trị. Do ngày nay tiên lượng các bệnh nhân đã tốt hơn, cần lưu ý nhiều hơn tới độc tính của xạ trị. Ba nghiên cứu từ Pháp, Mỹ và Úc đã cho kết quả thời gian sống sót tới vài năm do tác dụng của HAART (Rigolet 2001, Skiest 2003, Newell 2004).

Mọi bệnh nhân PCNSL do vậy cần được điều trị tích cực bằng HAART để đạt phục hồi miễn dịch ở mức tốt nhất có thể. Nếu chỉ đạt phục hồi miễn dịch ở mức trung bình, cần xem xét các điều trị điều hòa miễn dịch hoặc thuốc kháng virus khác. Một số báo cáo về tác dụng tốt của ganciclovir và interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002) hoặc hydroxyurea (Slobod 2000) cần được phiên giải cẩn thận. Đối với các báo cáo đó, vốn chỉ có một hoặc nhiều nhất là 2-4 bệnh nhân, HAART vẫn luôn có vai trò.

Trong trường hợp tăng áp lực nội sọ, cần dùng ngay steroid (dexamethasone 8 mg ngày 3 lần, giảm nhanh liều sau khi hết phù) ngay cả khi giảm áp lực khiến chẩn đoán khó hơn.

## Tài liệu tham khảo

1. Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1660-2.
2. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Hum Pathol* 1997, 28:367-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=9042803>
3. Corales R, Taega A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
4. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2001, 2:309-18. <http://amedeo.com/lit.php?id=12057111>
5. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093-1104. <http://amedeo.com/lit.php?id=8239229>
6. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119-2127. <http://amedeo.com/lit.php?id=11684931>
7. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997, 11:1725-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=9386807>
8. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950371>
9. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
10. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004, 100:2627-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15197806>

11. Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology* 2005, 237:265-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=1610084>
12. Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:713-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357467>
13. Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. *Pathol Biol (Paris)* 2001, 49:572-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=11642021>
14. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS atients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12891064>
15. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000, 356:1493-94.
16. Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect.* 2006 Dec 11. <http://amedeo.com/lit.php?id=17169433>

## **Bệnh Hodgkin (HD)**

Tỷ lệ mắc HD ở bệnh nhân HIV cao gấp 5-10 lần so với bệnh nhân HIV âm tính. Đối với một số thể đặc biệt, ví dụ thể giảm lympho bào hoặc thể hỗn hợp tế bào, nguy cơ tương đối còn cao hơn (Frisch 2001). Mặc dù các thể này có liên quan rõ ràng với tình trạng suy giảm miễn dịch, bệnh Hodgkin ở HIV không phải là một bệnh chỉ điểm AIDS.

HAART có vẻ không làm giảm tỷ lệ mắc HD. Ngược lại, tỷ lệ mắc còn tăng lên (Biggar 2006, Engels 2006). Theo kinh nghiệm của chúng tôi, bệnh nhân mắc HD thường có VL được ức chế tốt và tình trạng miễn dịch tốt. Lý do của điều này còn chưa rõ.

Thường bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn với tổn thương ngoài hạch và các thể có tiên lượng tồi (Tirelli 1995, Rapezzi 2001, Thompson 2004). Tổn thương ở trung thất thường ít gặp hơn so với bệnh nhân HIV. Một sự khác biệt nữa so với HD ở bệnh nhân HIV âm tính là tỷ lệ rất nhiều các ca có tế bào Reed-Sternberg cũng như mối liên quan tới nhiễm EBV (80-100%) và EBV là một yếu tố căn nguyên quan trọng dẫn tới HD.

Khi so sánh với HD ở bệnh nhân HIV âm tính mà phần lớn là khối u chữa được, tiên lượng của HD ở bệnh nhân nhiễm HIV thời kỳ trước HAART là rất tồi và thời gian sống trung bình chỉ từ 15-20 tháng. (Andrieu 1993, Errante 1999, Levine 2000, Tirelli 1995). Đáp ứng với hóa trị liệu cũng chỉ ở mức trung bình. Thoái triển hoàn toàn là từ 40-80%, và các biến chứng huyết học và nhiễm trùng là thường xuyên có.

Mặc dù cũng có các bằng chứng rằng tiên lượng bệnh đã thay đổi khi có HAART tương tự như NHL, dữ liệu cũng chỉ rất ít. Trong nhóm thuần tập 56 bệnh nhân của chúng tôi, thời gian sống sót trung bình chỉ khoảng 40 tháng. Ở bệnh nhân được điều trị HAART hợp lý, tỷ lệ sống sót 2 năm là 84%, một con số đáng khích lệ (Hoffmann 2004). Ngoài ra, một số tác giả khác cũng thông báo tiên lượng tốt hơn với HAART (Ribera 2002, Gérard 2003).



## Các dấu hiệu và triệu chứng

Các triệu chứng “B” xảy ra ở phần lớn các ca. Tồn thương ngoài hạch và giai đoạn nặng cũng hay gặp. Các hạch thường chắc, không di động hoặc di động ít và không đau, khó phân biệt trên lâm sàng với hạch do HIV và hạch lao.

## Chẩn đoán

Chia giai đoạn tương tự như NHL. Luôn phải bóc tách cả hạch để chẩn đoán mô học vì sinh thiết đơn thuần gần như không chẩn đoán được HD. Thà làm một lần mà chẩn đoán được còn hơn là sinh thiết nhiều lần mà mất thời gian vô ích! Phẫu thuật bóc hạch có thể thực hiện ở phòng khám ngoại trú. Cần gửi bệnh phẩm tới phòng xét nghiệm có kinh nghiệm. Do cần điều trị bằng bleomycin, cần xét nghiệm chức năng hô hấp trước chu kỳ hóa trị liệu đầu tiên.

## Điều trị

Cũng như bệnh Hodgkin ở người không nhiễm HIV, điều trị phải phụ thuộc vào gian đoạn Ann-Arbor và các yếu tố nguy cơ như biểu hiện ngoài hạch, có trên 3 hạch hoặc u lớn ở trung thất. Có thể phân biệt giữa giai đoạn nhẹ (I-II không có nguy cơ), trung bình (I-II có nguy cơ) và nặng (III-IV).

Phác đồ ABVD cổ điển (4 chu kỳ kép) gói theo là xạ trị được khuyến cáo cho giai đoạn nhẹ và trung bình. ABVD là viết tắt của phác đồ phối hợp adriamycin, bleomycin, vinblastine và DTIC (dacarbazine). Điều trị ngoại trú là có thể.

### Bảng 4: ABVD (4 chu kỳ kép, lặp lại vào Ngày 29)\*

Adriamycin (= doxorubicin)	Doxo-Cell <sup>®</sup> , Adriblastin <sup>®</sup>	25 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal <sup>®</sup> , Bleo-Cell <sup>®</sup>	10 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1 + 15
Vinblastine	Velbe <sup>®</sup> , Vinblastin Hexal <sup>®</sup>	6 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1 + 15
Dacarbazine (DTIC)	Detimedac <sup>®</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. Ngày 1 + 15

\* Phác đồ ABVD. Do tính gây nôn mạnh của dacarbazine, các thuốc ức chế thụ thể 5HT<sub>3</sub> để chống nôn luôn cần được dùng, ví dụ granisetron (Kevatril<sup>™</sup>) hoặc ondansetron (Zofran<sup>™</sup>).

Đối với bệnh nhân không nhiễm HIV mắc HD giai đoạn muộn (ở bệnh nhân HIV, thường gặp HD giai đoạn muộn), phác đồ BEACOPP tăng dần liều do Nhóm nghiên cứu Hodgkin của Đức đưa ra đã được áp dụng trong những năm gần đây. Phác đồ này đã cho kết quả tốt hơn, kể cả về đáp ứng điều trị và thời gian sống sót. Tuy nhiên, phác đồ BEACOPP cũng độc

hơn. Liệu phác đồ này có tốt với bệnh nhân HIV không vẫn còn cần chứng minh. Tuy vậy, từ những báo cáo bước đầu và từ kinh nghiệm của chúng tôi, BEACOPP rất có triển vọng (Hartmann 2003). Gần đây ngày càng có nhiều kinh nghiệm với quy trình Stanford V với các báo cáo đầy hứa hẹn (Spina 2002).

## Tài liệu tham khảo

1. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. *Ann Oncol* 1993, 4:635-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=8240994>
2. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006, 108:3786-91.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006, 20:1645-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=16868446>
4. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999, 10:189-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10093688>
5. Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001, 1736-1745. <http://amedeo.com/lit.php?id=11277828>
6. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of HAART Highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:81-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12478072>
7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12478072>
8. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, Diehl V. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003;14:1562-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14504059><http://amedeo.com/lit.php?id=14504059>
9. Hoffmann C, Chow KU, Wolfe E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART – is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.
10. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional ACTG AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *JAIDS* 2000, 24:444-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11035615>
11. Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS* 2000, 11:492-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10990330>
12. Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. *Ann Hematol* 2001, 80:340-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11475147>
13. Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin disease developing in patients infected by HIV results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with HIV-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001, 92:2739-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=11753946>
14. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002, 16: 1973-6.
15. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002, 100:1984-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200356>
16. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. HIV-associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000, 27:480-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10950375>
17. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol.* 2004, 121:727-38. <http://amedeo.com/lit.php?id=15151213><http://amedeo.com/lit.php?id=15151213>
18. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995, 13:1758-67. <http://amedeo.com/lit.php?id=7541452>

## **Bệnh Castleman đa ổ (MCD)**

Mặc dù hiếm, bệnh Castleman đa ổ là một bệnh lý phức tạp không chỉ vì tiên lượng nặng của nó (trong nhiễm HIV) mà còn bởi nhiều bác sỹ và nhà giải phẫu bệnh học không quen với bệnh này. Bệnh cảnh nặng nề của bệnh nhân thường dẫn tới nhiều thủ thuật chẩn đoán và điều trị. Khi so sánh với thể tăng sinh tại chỗ lành tính của mô bạch huyết được nhà bệnh học người Mỹ Benjamin Castleman mô tả lần đầu năm 1956, bệnh Castleman đa ổ ở bệnh nhân HIV, dù không phải là một u lympho hay bệnh chỉ điểm AIDS, nhưng vẫn là một bệnh lý tăng sinh lympho ác tính. Trước khi có HAART, thời gian sống trung bình chỉ khoảng 14 tháng (Oksenhendler 1996).

Bệnh sinh của MCD vẫn còn chưa được hiểu hết. Có mối liên quan chặt chẽ tới HHV-8, và khoảng một nửa số bệnh nhân MCD cũng mắc cả Sarcoma Kaposi. Sự rối loạn điều hòa cytokine do các interleukin của virus có lẽ có vai trò quan trọng. Đặc biệt là IL-6 và IL-10 tăng theo tương quan chặt chẽ với tải lượng virus HHV-8 (Oksenhendler 2000). Mức độ suy giảm CD4 cũng biến thiên. Chúng tôi đã gặp bệnh nhân MCD với hệ miễn dịch bình thường và VL thấp. Tiến triển tới u lympho ác tính (thường là các thể có liên quan tới HHV-8 như PEL) là thường xuyên. Trong số 60 ca MCD, 14 ca đã tiến triển thành u lympho ác tính sau thời gian trung bình 20 tháng (Oksenhendler 2002).

### **Dấu hiệu và triệu chứng**

Các dấu hiệu chính là hạch rất to, khi sờ nắn có thể mềm như hạch lao hoặc rắn như hạch u lympho. Luôn kèm theo các triệu chứng “B” như sốt, mồ hôi trộm và sút cân. Gần như mọi bệnh nhân thường kêu yếu và mệt mỏi. Lách thường rất to. Gan to (70 %), các triệu chứng hô hấp (65 %) và phù kèm theo giảm albumin máu (55 %) cũng gặp ở đa số các ca. Bệnh thường diễn biến theo đợt, mỗi đợt từ vài ngày đến vài tuần, với biểu hiện sốt cao và rất mệt mỏi. Giữa các đợt là các khoảng “nghi” có thể tới vài tháng, mà bệnh nhân cảm thấy khá ổn. Hạch có thể bé lại như thường mà không cần can thiệp. Khi bệnh kéo dài thì các pha cấp tính trở nên thường xuyên hơn.

### **Chẩn đoán**

Siêu âm sẽ phát hiện gan lách to. Các xét nghiệm sinh hóa cho thấy CRP tăng, gammaglobulin tăng và albumin giảm. Thường có thiếu máu rõ (có thể là tan máu, thường là giảm cả 3 dòng).

Chẩn đoán được khẳng định bằng mô bệnh học sau khi bóc tách hạch – với điều kiện nhà giải phẫu bệnh học biết hình ảnh mô bệnh học của bệnh Castleman đa ổ như thế nào. Các tâm

màng của hạch có dạng vỏ hành và tăng sinh mạch. Có thể phân biệt loại tương bào và tế bào dạng mạch máu-kính (hyaline-vascular) của bệnh Castleman. Bác sỹ lâm sàng cần nói rõ nghi ngờ của họ. Hoàn toàn có thể xảy ra tình huống mà phần lớn các ca không được chẩn đoán chính xác. Khi có bệnh nhân với triệu chứng như mô tả ở trên (diễn biến theo đợt, triệu chứng “B”, lách to, CRP cao, hạch to), một chẩn đoán đơn giản “bệnh lý hạch do HIV” không nên được tin tưởng ngay. Chỉ riêng HIV hiếm khi gây bệnh lý nặng như vậy.

### **Điều trị**

Hiện chưa có khuyến cáo nào về điều trị đặc hiệu cho MCD. Luôn phải điều trị HAART mặc dù không phải lúc nào cũng thực sự có tác dụng (Dupin 1997, Lanzafame 2000, Aaron 2002, de Jong 2003, Sprinz 2004). Một số ca đã được thông báo là xảy ra hoặc nặng hơn sau khi điều trị HAART, chứng tỏ đặc tính viêm của MCD có thể tăng lên do phục hồi miễn dịch (Zietz 1999). Ngoài HAART, có nhiều cách điều trị khác nhưng chưa phương pháp nào có hiệu quả đáng thuyết phục. Vấn đề nằm ở các báo cáo ca bệnh với khả năng “sai số ấn hành”. Ngoài ra, cần hành động nhanh khi bệnh nhân được chẩn đoán MCD: bệnh có thể tiến triển rất ác tính. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, CRP là một yếu tố tốt để theo dõi bệnh và đánh giá hiệu quả điều trị MCD.

**Điều trị kìm virus** – do mối liên quan giữa MCD và HHV-8, một số thuốc diệt virus đã được thử nghiệm, ví dụ ganciclovir với thành công ở ít nhất 1 bệnh nhân (Caspar 2004). Chúng tôi cũng đã thấy tiến bộ ở 2 bệnh nhân dùng valganciclovir. Tuy vậy ở các ca khác, foscarnet và cidofovir không có tác dụng gì (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

**Hóa trị liệu** – các thuốc với độ dung nạp cao như vincristine (2 mg tiêm tĩnh mạch cách 14 ngày), vinblastin hoặc etoposide (uống 50 mg mỗi ngày) đã có tác dụng tốt theo một số báo cáo và theo kinh nghiệm riêng của chúng tôi (Scott 2001, Kotb 2006). Thậm chí CHOP cũng có một phần tác dụng nhưng không kéo dài được nhiều thời gian sống.

**Rituximab** - kháng thể đơn dòng kháng CD20 cũng đang được thử nghiệm thành công ở một số bệnh nhân (Corbellino 2001, Marcelin 2003, Casquero 2006). Trong một nghiên cứu ở Pháp, 16/24 bệnh nhân đạt thoái triển hoàn toàn sau 1 năm và 4 liệu trình rituximab (Gèrard 2006). Tỷ lệ sống sót chung sau 1 năm là 92%, tỷ lệ sống sót không bệnh là 74%. Cơ chế hoạt động của thuốc hiện chưa rõ, nhưng có lẽ do HHV-8 chủ yếu nhiễm vào tế bào B ở vỏ hạch. Những tế bào B đó bị loại bỏ bởi rituximab. Cũng cần lưu ý rằng Sarcoma Kaposi cũng tiến bộ khi dùng rituximab.

**Các miễn dịch trị liệu khác** - Interferon có kết quả cả tốt lẫn xấu (Coty 2003, Nord 2003). Ở bệnh nhân HIV âm tính, một số kết quả rất lạc quan từ Nhật Bản đã được thông báo, trong đó

7 bệnh nhân được điều trị thành công bằng kháng thể kháng thụ thể IL-6 (Nishimoto 2000). Một cách tiếp cận mới là dùng thalidomide với hy vọng sẽ ức chế hiện tượng rối loạn điều hòa cytokine cũng như đặc tính viêm của MCD và đã có một số báo cáo ca bệnh (Lee 2003, Jung 2004). Steroid không có tác dụng với MCD.

**Cắt lách** – đối với các ca nặng, cắt lách có thể là biện pháp khả dĩ. Trong một nhóm 40 bệnh nhân, thời gian sống sau cắt lách là 28 tháng so với 12 tháng (Oksenhendler 2002). Theo một nhóm tác giả Mỹ, các triệu chứng tiến bộ ở 10/10 bệnh nhân được cắt lách (Coty 2003).

Người ta thấy lượng IL-6 được sản xuất giảm đi và nguồn lưu giữ HHV-8 được loại bỏ nhờ cắt lách.

### Tài liệu tham khảo

1. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:880-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12228826>
2. Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
3. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004, 103:1632-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14615380>
4. Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, Gorgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2006, 85:185-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16341862>
5. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. *Cancer* 1956, 9: 822-830.
6. Corbellino M, Bestetti G, Scalomagna C, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001;98:3473-5.
7. Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39<sup>th</sup> ASCO 2003, Chicago, IL/USA
8. de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1407-8.
9. Dupin N, Krivine A, Calvez V, et al. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castleman's disease in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 1997;11:1400-1.
10. Gérard L, Bérezne A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). *Castlema B-ANRS 117 Trial*. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
11. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004, 75:176-7.
12. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006, 76:269-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=16451402>
13. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Infect* 2000, 40:90-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762119>
14. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=12701121>
15. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman's disease. *Blood* 2003, 102:2786-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12842986>
16. Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castelman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS* 2003;17:1409-10.

## 15. Bệnh nhân mới phát hiện nhiễm HIV

*Sven Philip Aries, Bernhard Schaaf*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### ***Đối thoại ban đầu***

Có thể và nên chia thành nhiều buổi nói chuyện cách nhau thời gian ngắn.

### **Những gì bệnh nhân cần biết**

- Virus gây bệnh bằng cách nào.
- Sự khác nhau giữa nhiễm HIV và AIDS.
- Tầm quan trọng của CD4 và tải lượng virus.
- Những người khác có thể nhiễm bằng cách nào và làm sao để điều này có thể tránh được với mức độ chắc chắn cao.
- Các bệnh hoa liễu khác cần tránh do chúng có thể làm tồi thêm diễn biến của HIV, và về lý thuyết thì có thể khiến bệnh nhân nhiễm thêm một chủng HIV kháng thuốc hoặc độc lực mạnh hơn.
- Điều trị HIV thế nào và tác dụng.
- Chế độ ăn và tập luyện tốt có thể giúp cải thiện tiên lượng.
- Hút thuốc làm tăng nguy cơ biến chứng.
- Tìm thêm thông tin ở đâu.
- Các nhóm trợ giúp và cơ sở cung cấp dịch vụ khác trong vùng.
- Các xét nghiệm cần làm và lợi ích của chúng cho điều trị trong tương lai.

### **Những gì bác sỹ cần biết**

*Tình hình nhiễm virus của bệnh nhân và nguy cơ*

- Khi nào, nơi nào và tại sao xét nghiệm HIV dương tính đó được thực hiện? Trước đó có xét nghiệm nào âm tính không? Yếu tố nguy cơ nào bệnh nhân đang có? Câu hỏi về nguy cơ có thể giúp đánh giá các mối nguy hiểm đối với bệnh nhân trong quá trình điều trị sau này. Đối với bệnh nhân không rõ yếu tố nguy cơ, cần đặt dấu hỏi cho kết quả xét nghiệm cho tới khi có một xét nghiệm khẳng định (xem phần “Xét nghiệm”).

- Bệnh nhân ở vùng nào? Đã đi những đâu trong thời gian gần đây? Điều này quan trọng bởi một số mầm bệnh nguy hiểm với bệnh nhân suy giảm miễn dịch chỉ xảy ra ở một số vùng nhất định. Ví dụ nếu bệnh nhân sống ở Hollywood trong một thời gian dài sẽ có nguy cơ nhiễm histoplasma, một bệnh rất hiếm ở châu Âu.
- Bệnh nhân đang dùng những thuốc gì? Nghiện rượu không chỉ độc cho gan mà còn ảnh hưởng tới tuân thủ điều trị. Nghiện thuốc lá làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch của rối loạn phân bố mỡ.
- Tiền sử tiêu đường trong gia đình.
- Tiếp xúc nguồn lao.

### *Các bệnh cùng mắc*

- Bệnh mắc từ trước? Bệnh đang mắc?
- Đã từng điều trị hoặc được chẩn đoán nhưng chưa điều trị STD (bao gồm cả giang mai, viêm gan B/C)?
- Thuốc nào đang được dùng thường xuyên/thỉnh thoảng?

### **Xã hội**

- Nền tảng xã hội của bệnh nhân là gì? Nghề nghiệp? Trách nhiệm bệnh nhân phải thực hiện? Ưu tiên của bệnh nhân? Ai biết về tình trạng nhiễm HIV của bệnh nhân? Ai giúp đỡ bệnh nhân khi ốm đau? Bệnh nhân đã nói chuyện với ai về bệnh tật? Bệnh nhân có bạn bè nhiễm không? Bệnh nhân có thích tiếp xúc với các nhóm trợ giúp hay người làm công tác xã hội không?

### **Các xét nghiệm**

- Cần khẳng định nhiễm HIV. Các kháng thể phản ứng chéo ví dụ trong các bệnh tạo keo, u lympho hoặc mới tiêm chủng có thể dẫn tới dương tính giả. Western blot chỉ dương tính khi gp41+120/160 hoặc p24+120/160 phản ứng.
- Tải lượng virus là một xét nghiệm bắt buộc. Nếu được thì làm thêm xét nghiệm kháng thuốc.
- Công thức máu toàn phần: 30-40% bệnh nhân HIV có thiếu máu, giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu. Cần kiểm tra mỗi 3-6 tháng, kể cả bệnh nhân không triệu chứng.
- Đếm CD4 tại thời điểm ban đầu và mỗi 3-4 tháng sau đó. Lưu ý sự biến thiên (phụ thuộc

thời điểm trong ngày, rất thấp vào buổi trưa, cao vào buổi tối; tỷ lệ % ít biến thiên hơn).

- Điện giải, creatinine, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, AP, LDH, lipase.
- Đường máu để đánh giá khả năng tác dụng phụ về chuyển hóa khi dùng ARV.
- Mỡ máu trước điều trị để đánh giá khả năng tác dụng phụ về chuyển hóa khi dùng ARV.
- Xét nghiệm nước tiểu (protein niệu thường là dấu hiệu của bệnh thận do HIV).
- Xét nghiệm viêm gan: viêm gan A và B để xem có thể tiêm vaccin hay không; viêm gan C để xem có cần điều trị viêm gan C trước khi điều trị ARV không.
- TPHA.
- IgG toxoplasma. Nếu âm tính: dùng để chẩn đoán phân biệt, nếu  $CD4 < 150/\mu l$  – dự phòng nhiễm bệnh (không ăn thịt sống). Nếu dương tính: điều trị dự phòng nếu cần.
- Huyết thanh chẩn đoán CMV (IgG) để xác định các bệnh nhân CMV âm tính. Nếu âm tính: giúp chẩn đoán phân biệt, và thông tin dự phòng (tình dục an toàn). Nếu thiếu máu nặng, chỉ truyền máu CMV (-). Nếu dương tính: dự phòng nếu cần.
- Huyết thanh thủy đậu (IgG). Nếu âm tính: về nguyên tắc vaccin sống giảm độc lực là chống chỉ định, nhưng nếu  $CD4 > 400$ , vaccin tỏ ra an toàn và có ích.

### **Khám bệnh**

- Khám lâm sàng kỹ, bao gồm khám thần kinh (thử nghiệm rung và các thử nghiệm tâm thần).
- PPD (Mantoux) bằng 10 IE. Dương tính nếu trên 5 mm: điều trị dự phòng; nếu âm tính: lặp lại xét nghiệm hàng năm. Vai trò của xét nghiệm Interferon-gamma đang được đánh giá.
- Chụp X quang. Các khuyến cáo còn mâu thuẫn, có lẽ chỉ có ích trong trường hợp PPD(+), người nghiện thuốc lá hoặc bệnh nhân nghi ngờ có bệnh lý lồng ngực.
- Siêu âm bụng và tim hạch. Một xét nghiệm tốt trước điều trị nhưng không được nhắc đến trong các hướng dẫn chuẩn.
- ECG và chức năng phổi. Các xét nghiệm đơn giản để loại trừ bệnh lý tim và phổi.
- Đối với phụ nữ, phiếu đồ cổ tử cung (PAP) trước điều trị, sau 6 tháng và nếu âm tính thì mỗi năm một lần. Quan trọng bởi nguy cơ ung thư cổ tử cung tăng 1,7 lần.
- Đối với bệnh nhân có QHTD đồng giới nam, phiếu đồ hậu môn (PAP) cần làm mỗi 3 năm



(nguy cơ ung thư hậu môn tăng 80 lần).

- Khi CD4 thấp (< 200), soi đáy mắt để loại trừ viêm võng mạc CMV thể hoạt động hoặc sẹo. Nên làm ở các bệnh nhân có miễn dịch tốt (chụp ảnh tại thời điểm ban đầu).
- Tư vấn dinh dưỡng và/hoặc điều trị suy dinh dưỡng.
- Xem lại lịch tiêm chủng.
- Kiểm tra dự phòng NTCH.
- Kiểm tra chỉ định dùng ARV.

## 16. HIV và tiêm chủng

*Dirk Albrecht và Thomas Weitzel*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Đặc điểm mấu chốt của nhiễm HIV là tăng khả năng mắc và tử vong do các bệnh nhiễm trùng; tiêm chủng và miễn dịch dự phòng có thể đóng góp phần quan trọng phòng ngừa các bệnh đó. Tuy nhiên, tác dụng phụ và thất bại của vaccin cũng tăng hơn ở bệnh nhân HIV. Việc chỉ định và thời điểm tiêm vaccin phải được điều chỉnh cho từng cá thể.

Do đáp ứng với vaccin giảm đi khi miễn dịch suy giảm, chỉ định tiêm vaccin cần được cân nhắc sớm sau khi chẩn đoán nhiễm HIV (xem chương Bệnh nhân mới chẩn đoán nhiễm HIV). Ở những bệnh nhân có tình trạng miễn dịch tồi, tiêm vaccin đem lại rất ít đáp ứng hoặc thậm chí là bị chống chỉ định. Trong những ca đó, tình trạng tiêm chủng của người tiếp xúc gần cần được kiểm tra; cũng cần thảo luận với bệnh nhân các phơi nhiễm với tác nhân nhiễm trùng và cách hạn chế phơi nhiễm, và trong một số trường hợp phải gây miễn dịch thụ động. Sau khi CD4 đã tăng lên nhờ HAART, có thể xem xét lại chỉ định tiêm vaccin và một số vaccin có thể tiêm nhắc lại.

Khuyến cáo tiêm chủng luôn cần tính đến hướng dẫn quốc gia, các chiến lược phòng tránh bệnh nhiễm trùng vốn khác nhau giữa các nước. Ngoài ra, tính sẵn có của các vaccin cũng khác nhau. Chương này chủ yếu dựa trên các tiêu chuẩn của Đức và các vaccin lưu hành ở Đức.

### **Đánh giá lợi ích bảo vệ của tiêm chủng**

- Tình trạng miễn dịch kém lúc tiêm chủng làm giảm khả năng tạo đáp ứng bảo vệ. Theo quy tắc chung,  $CD4 < 300/\mu\text{l}$  làm giảm đáp ứng với tiêm chủng, khi  $CD4 < 100/\mu\text{l}$  gần như không thể tạo được hiệu quả tiêm chủng (Rousseau 1999). Hiện tượng phục hồi miễn dịch do ART khiến ta phải có một chiến lược tiêm chủng linh động. Nên cân nhắc tiêm chủng khi CD4 lên mức  $> 200/\mu\text{l}$  ở bệnh nhân điều trị ART. Tuy nhiên thậm chí sau khi đã có phục hồi miễn dịch, mức CD4 thấp nhất của bệnh nhân vẫn ảnh hưởng tới hiệu quả của tiêm chủng (Lederman 2003). Ngoài ra, ART cũng có tác động tốt lên thành công của tiêm chủng.
- Ngoài ra, cần hỏi kỹ tiền sử quan hệ tình dục, tiếp xúc với người bệnh khác, đi lại, tiếp xúc với trẻ em, bệnh nhiễm trùng đã mắc trước đó, tiêm chủng trước đây có được ghi lại không? Tùy vào tình trạng miễn dịch của người nhiễm HIV, đáp ứng với các vaccin trước đây có thể tồi đi và giảm mức độ bảo vệ theo thời gian. Nồng độ kháng thể cần được kiểm tra

thường xuyên hơn so với người khỏe mạnh.

### ***Đánh giá nguy cơ của tiêm chủng***

Sau tiêm chủng thường thấy VL tăng lên (ví dụ uốn ván, phế cầu, cúm và viêm gan B). Phản ứng này phản ánh hiện tượng kích thích miễn dịch tế bào, VL tăng đến đỉnh điểm sau 1-3 tuần. Do đó không nên đo VL trong vòng 4 tuần kể từ khi tiêm chủng. Một số nghiên cứu đã cho thấy hiện tượng tăng VL không có tác động gì về miễn dịch cũng như lâm sàng. Tuy nhiên trong một nghiên cứu trên những người được tiêm vaccin cúm, 2/34 số bệnh nhân đã có các đột biến mới của RT hoặc protease (Kolber 2002). Nguy cơ đột biến này cần được lưu ý ở những bệnh nhân mà sự lựa chọn phác đồ là hạn chế. Ngoài ra, tăng VL cũng làm tăng nguy cơ lây truyền mẹ con trong thai nghén.

Tác dụng phụ của các vaccin bất hoạt không tăng thêm ở bệnh nhân HIV. Tuy nhiên, với các vaccin sống, các biến chứng nặng hoặc đe dọa tính mạng đã được thông báo sau tiêm các vaccin sống như đậu mùa, lao, sởi và sốt vàng. Vì vậy, chỉ định tiêm vaccin sống cho bệnh nhân HIV cần được cân nhắc rất cẩn thận.

### ***Tiêm chủng cho người tiếp xúc***

Mỗi khi bệnh nhân HIV có khả năng nhiễm một loại nhiễm trùng phòng ngừa được bằng vaccin, cần lưu ý tiêm chủng cả những người tiếp xúc gần để họ không truyền bệnh. Tuy nhiên nếu người tiếp xúc được chủng ngừa bằng các loại vaccin sống (ví dụ vaccin bại liệt uống), bệnh nhân HIV lại có nguy cơ mắc các bệnh do vaccin. Do đó, vaccin bại liệt uống cho người tiếp xúc là chống chỉ định và cần dùng vaccin bất hoạt. Lây truyền thứ phát của của MMR hay thủy đậu sau tiêm chủng là rất hiếm. Tuy nhiên nếu người tiếp xúc phát bệnh thủy đậu do vaccin, bệnh nhân HIV cần được uống acyclovir dự phòng.

### ***Tiêm chủng ở trẻ nhiễm HIV***

Trẻ nhiễm HIV cần được tiêm chủng theo hướng dẫn quốc gia, trừ một số trường hợp sau:

(1) Đối với trẻ suy giảm miễn dịch nặng, tức là  $CD4 < 750/\mu l$  (0-12 tháng tuổi),  $< 500/\mu l$  (1-5 tuổi), và  $< 200/\mu l$  ( $> 5$  tuổi), hoặc tỷ lệ  $CD4 < 15\%$ , chống chỉ định tiêm MMR.

(2) Đối với trẻ suy giảm miễn dịch, chống chỉ định vaccin thủy đậu; trong trường hợp này, các hướng dẫn rất khác nhau tùy mức độ suy giảm miễn dịch: hướng dẫn của Đức vẫn giữ ngưỡng chống chỉ định là tỷ lệ  $\%CD4 < 25\%$  (STIKO 2005), còn Hoa Kỳ gần đây đã chấp nhận MMR ở trẻ có  $\%CD4 > 15\%$  (Kroger 2006).

Một chiến lược nhằm tránh tiêm các vaccin sống một cách không cần thiết là dự đoán thành công của chúng thông qua đáp ứng với các vaccin bất hoạt: nếu không có đáp ứng với liều tiêm nhắc lại bạch hầu/uốn ván, gần như không có đáp ứng với các vaccin sống như MMR hoặc thủy đậu, kể cả khi CD4 cao trên mức đã nói ở trên (Tim Niehues, liên lạc cá nhân). Trong những ca này, dự phòng bằng immunoglobulin có thể giúp ích.

Trẻ nhiễm HIV cần được tiêm vaccin phế cầu 7 hiệu giá bắt đầu từ tháng thứ 3 và sau đó là vaccin polysaccharide 23 hiệu giá sau 2 tuổi (Mofenson 2005).

### ***Dự phòng sau phơi nhiễm***

Đối với những người có khả năng nhiễm bệnh, nguy cơ nhiễm trùng và/hoặc bệnh nặng có thể được giảm đi nhờ các biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm, bao gồm gây miễn dịch chủ động và thụ động cũng như hóa trị liệu dự phòng. Thời gian từ lúc phơi nhiễm đến lúc bắt đầu dự phòng là rất quan trọng và càng ngắn càng tốt. Bảng 2 cung cấp tổng quan về các biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm ở bệnh nhân HIV.

### ***Thực hành tiêm chủng***

#### **Bản cam kết**

Các bệnh nhân HIV cần được thông tin đầy đủ về lợi ích và nguy cơ của các vaccin, đặc biệt là các vấn đề vaccin liên quan tới HIV. Một số quốc gia yêu cầu bản cam kết bằng văn bản. Các văn bản về thông tin tiêm chủng với nhiều thứ tiếng có thể tìm được trên internet (ví dụ. [www.immunize.org](http://www.immunize.org)).

#### **Thời điểm tiêm chủng**

Nên tạm hoãn tiêm chủng khi bệnh nhân đang có một bệnh nhiễm trùng cấp tính mức độ vừa hoặc nặng; có thể bỏ qua nhiễm trùng nhẹ. Các vaccin sống như MMR, thủy đậu hoặc sốt vàng phải được tiêm cùng lúc hoặc cách nhau ít nhất 4 tuần. Nếu bệnh nhân được tiêm 1 liều globulin miễn dịch, không nên tiêm các vaccin sống trong vòng 3 tháng sau đó. Nếu cần làm xét nghiệm VL thường quy để đánh giá bệnh nhân, mọi mũi tiêm chủng phải được hoãn lại vì chúng có thể ảnh hưởng tới VL.

#### **Vaccin lần đầu hoặc nhắc lại**

Lịch tiêm vaccin lần đầu chỉ cần thiết khi chưa có một vaccin nào được tiêm. Những mũi chưa hoàn thành trong quá khứ cần được tiêm nốt nhưng lưu ý không nhắc lại (cần nhắc chứng hiệu giá).

## **Đường dùng vaccin**

Cách dùng mỗi loại vaccin đều được các nhà sản xuất hướng dẫn. Tiêm bắp là đường tiêm chủ yếu của nhiều loại vaccin bởi tính gây miễn dịch cao và ít biến chứng. Vị trí tiêm thường dùng là cơ delta, ở trẻ sơ sinh là mặt ngoài đùi. Nhiều loại vaccin tan trong nước cũng có thể được tiêm dưới da. Ở những bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu, sau tiêm dưới da cần ép vùng tiêm ít nhất 2 phút để tránh phải dùng các yếu tố đông máu. Chỉ một số vaccin yêu cầu tiêm dưới da, ví dụ vaccin não mô cầu, viêm não Nhật Bản, sốt vàng và thủy đậu. Vaccin đại tiêm trong da không nên dùng cho bệnh nhân HIV bởi tính gây miễn dịch thấp (Tantawichien 2001).

## **Chi tiết từng loại vaccin**

**Bạch hầu/uốn ván/ho gà:** Sau khi tiêm lần đầu lúc bé, cần duy trì khả năng bảo vệ cả cuộc đời bằng các mũi nhắc lại sau từng khoảng thời gian nhất định. Theo một nghiên cứu ở Đan Mạch (Kurtzhals 1992) và kinh nghiệm của chúng tôi ở Đức, các bệnh nhân HIV người lớn thường không có đủ kháng thể bảo vệ chống bạch hầu. Tùy vào CD4 của từng người, các bệnh nhân HIV đáp ứng kém hơn với các liều nhắc lại và tốc độ giảm nồng độ kháng thể nhanh hơn (Moss 2003). Khi nào có thể thì nên dùng vaccin bạch hầu/uốn ván phối hợp, ở Đức, vaccin này còn phối hợp với bại liệt và/hoặc ho gà. Do ngày càng có nhiều ca ho gà ở thanh thiếu niên và người lớn, tiêm nhắc lại vaccin ho gà đã được khuyến cáo ở thiếu niên và đang được thảo luận xem xét dùng cho người lớn (Halperin 2005). Do ho gà được kết hợp vào vaccin bạch hầu/uốn ván, nên khi tiêm ta đạt được cả 3 loại.

**Phế cầu:** kể cả khi điều trị HAART, bệnh nhân HIV vẫn có nguy cơ cao mắc các nhiễm trùng nặng do phế cầu (Barry 2006), nhưng nguy cơ đó có thể giảm đi nhờ vaccin (Breiman 2000, Grau 2005). Tuy nhiên, khi bệnh nhân có CD4 < 500/ $\mu$ l, đáp ứng tạo kháng thể khi tiêm vaccin polysaccharide phế cầu giảm đi (Weiss 1995), và kể cả tiêm nhắc lại liều gấp đôi cũng không gây được đáp ứng tốt hơn (Rodriguez-Barradas 1996). Kết quả tương tự cũng thấy khi tiêm vaccin kết hợp (conjugate) ở người lớn và trẻ em nhiễm HIV (Ahmed 1996, Mahdi 2005).

Theo các khuyến cáo hiện thời, bệnh nhân HIV với CD4 > 200/ $\mu$ l nên được tiêm vaccin phế cầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán nhiễm HIV (Benson 2004, Kroger 2006, DH 2006). Với bệnh nhân có CD4 < 200/ $\mu$ l, hiệu quả của vaccin chưa rõ nhưng vẫn nên cân nhắc tiêm. Nếu trong quá trình điều trị HAART, CD4 tăng và ổn định > 200/ $\mu$ l, nên nhắc lại liều vaccin. Trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi nên được tiêm vaccin phối hợp 7 kháng nguyên, sau đó khi trên 2

tuổi, thêm vaccin polysaccharide 23 kháng nguyên.

Một kết quả khó hiểu gần đây từ một nghiên cứu ngẫu nhiên 1392 bệnh nhân HIV ở Uganda cho thấy tỷ lệ mắc nhiễm trùng phế cầu lại cao hơn ở nhóm tiêm vaccin (French 2000). Tuy nhiên khi theo dõi lâu dài nhóm bệnh nhân tiêm vaccin thì thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn khiến tác động của tiêm chủng phế cầu ở bệnh nhân châu Phi chưa điều trị ART là chưa rõ ràng (Watera 2004).

**Cúm:** Người ta chưa thấy tỷ lệ mắc cúm tăng hơn ở bệnh nhân HIV nhưng biến chứng và diễn biến nặng thì nhiều hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn (Lin 2001). Vaccin khá an toàn và hiệu quả đối với bệnh nhân HIV (Yamanaka 2005) và nên tiêm vaccin cúm hàng năm cho mọi bệnh nhân HIV trên 6 tháng tuổi (Smith 2006). Ở trẻ dưới 10 tuổi, lần tiêm đầu tiên cần có 2 liều cách nhau 4 tuần. Khi CD4 < 100, rất hiếm khi có đáp ứng và không rõ liệu lợi ích có lớn hơn nguy cơ hay không (Rose 1993). Vaccin sống dùng theo cách nhỏ mũi không được cấp phép dùng cho bệnh nhân HIV.

**Viêm gan B:** mọi bệnh nhân HIV có phản ứng huyết thanh âm tính với HBV đều cần được tiêm chủng, và vaccin phối hợp với viêm gan A có ưu thế cả về giá thành lẫn tính gây miễn dịch (Van der Wielen 2006) nên cân nhắc tiêm luôn vaccin viêm gan A. Tỷ lệ đáp ứng với vaccin và độ bền của đáp ứng phụ thuộc vào số CD4, do đó nên tiêm vaccin sớm khi mới chẩn đoán nhiễm HIV (Laurence 2005). Phục hồi miễn dịch sau HAART làm tăng đáp ứng với vaccin (Wonk 1996) và ức chế virus cũng có tác dụng như vậy (Overton 2005).

Đáp ứng kháng thể cần được xác định bằng đo nồng độ anti-HBs 4-8 tuần sau liều vaccin cuối cùng: anti-HBs > 100 IE/l là có tác dụng bảo vệ; nên tiêm một liều nhắc lại sau 10 năm. Nếu nồng độ anti-HBs < 100 IE/l, đáp ứng là không đủ và cần tiêm nhắc lại ngay sau đó đo lại nồng độ kháng thể.

Đáp ứng miễn dịch có thể được tăng lên nhờ tiêm nhắc lại, tăng liều và tăng chất phụ gia (Cooper 2005, Brook 2006). Cách tăng liều được khuyến cáo cho bệnh nhân lọc thận đem lại tỷ lệ thất bại thấp hơn ở bệnh nhân HIV (Fonseca 2005) và cần được cân nhắc áp dụng cho những người không đáp ứng.

Ở bệnh nhân có anti-HBc đơn thuần, nên tiêm vaccin viêm gan B (Gandhi 2005); nếu sau liều vaccin đầu tiên đã có anti-HBs thì chứng tỏ đã nhiễm viêm gan B từ trước và không cần hoàn thành liệu trình tiêm vaccin nữa.

**Viêm gan A:** Đây là một bệnh lý thường gặp ở bệnh nhân HIV (Fonquernie 2001). Vaccin

được chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính hoặc có nguy cơ nhiễm bệnh, ở một số quốc gia, vaccin đã có trong lịch tiêm chủng thường quy của trẻ em. Không cần thiết phải thường quy định lượng HAV IgG nhưng nên cân nhắc ở bệnh nhân đã có tiền sử tiếp xúc. Hiện đã có dạng vaccin phối hợp viêm gan A và B với giá thấp hơn.

**Sởi:** Do sởi có thể gây bệnh nặng ở bệnh nhân HIV (Kaplan 1992), mọi bệnh nhân có nguy cơ nhiễm đều cần được tiêm vaccin nếu có thể. Cần kiểm tra mức độ bảo vệ đạt được trước khi bệnh nhân di chuyển đến vùng lưu hành (xem chương Lữ hành cùng HIV). Trừ khi đã có 2 lần tiêm vaccin được ghi nhận, cần làm xét nghiệm huyết thanh xác định kháng thể. Ở Mỹ, những người sinh trước năm 1957 được coi là có miễn dịch. Vaccin MMR đang được dùng ở Đức nhưng chống chỉ định ở bệnh nhân HIV có triệu chứng và/hoặc có CD4 < 200 hoặc < 14% (ở trẻ em: các ngưỡng đặc hiệu theo tuổi, xem trên). Đối với các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh, cần tiêm globulin miễn dịch sau phơi nhiễm cho những trường hợp nguy cơ cao thậm chí cần tiêm trước phơi nhiễm.

**Sốt vàng:** Thông tin về hiệu quả và tính an toàn của vaccin sốt vàng ở bệnh nhân HIV là từ một số ít bệnh nhân (< 50 bệnh nhân), đều có CD4 > 200 (Goujon 1995, Receveur 2000, Tattevin 2004). Các dữ liệu đó đều cho kết quả là độ dung nạp tốt nhưng tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh giảm. Một báo cáo ca bệnh đã mô tả một ca viêm não dẫn đến tử vong ở bệnh nhân có CD4 thấp mà khi tiêm vaccin bệnh nhân không hề có triệu chứng (Kengsakul 2002). Các khuyến cáo trên thế giới đều chỉ ra rằng có thể tiêm vaccin cho bệnh nhân HIV không triệu chứng, có tình trạng miễn dịch tốt và không thể tránh khỏi phơi nhiễm (Cetron 2002); trong thực hành hàng ngày, mức CD4 > 200 thường được coi là ngưỡng (Schuhwerk 2006). Do tỷ lệ đáp ứng giảm nên cần đo nồng độ kháng thể. Chúng tôi khuyến cáo xác định chuyển đổi huyết thanh bằng 2 mẫu huyết thanh (trước vaccin và 2-3 tuần sau tiêm). Nếu tiêm vaccin là chống chỉ định thì cần chứng chỉ miễn cho các bệnh nhân di chuyển đến những nước có quy định phải tiêm vaccin. Đối với những người trong vùng lưu hành, WHO vẫn khuyến cáo sử dụng vaccin kể cả ở vùng có tỷ lệ nhiễm HIV cao (Moss 2003).

**Human Papillomavirus (HPV):** Gần đây, một loại vaccin HPV bất hoạt đã được đưa ra sử dụng cho phụ nữ trẻ (ACIP 2006). Do nguy cơ mắc các u do HPV là cao ở bệnh nhân HIV, vaccin này có thể rất quan trọng cho bệnh nhân HIV; tuy nhiên chưa có đủ dữ kiện.

**Rotavirus:** Từ 2006, 2 loại vaccin sống cho trẻ nhỏ đã được lưu hành, nhưng không được khuyến cáo rộng rãi. Ở trẻ nhỏ suy giảm miễn dịch, nhiễm rotavirus nặng và mạn tính đã

được mô tả, do đó, theo khuyến cáo của Hoa Kỳ, nên cân nhắc dùng vaccin này (Parashar 2006). Các nghiên cứu về tính an toàn của vaccin ở trẻ nhiễm HIV đang được mong đợi.

Các bảng sau khái quát các vaccin đang có và khuyến cáo. Trong Bảng 1, có thể phân biệt các khuyến cáo đặc hiệu cho tình huống nhiễm HIV như sau:

- A: khuyến cáo ở mọi bệnh nhân HIV
- B: áp dụng được ở bệnh nhân HIV không phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch
- C: áp dụng được ở bệnh nhân HIV phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch
- D: chống chỉ định ở bệnh nhân HIV

Bảng 2 liệt kê vaccin sau phơi nhiễm và dự phòng.

<b>Bảng 1: Các vaccin và chỉ định ở bệnh nhân HIV</b>			
<b>Vaccin<sup>1</sup></b>	<b>Loại vaccin<sup>2</sup></b>	<b>Chỉ định<sup>3</sup></b>	<b>Khuyến cáo ở bệnh nhân HIV/Bàn luận</b>
<b>Tả<sup>3</sup></b>	I. Bất hoạt và độc tố II. Sống	Người lữ hành có nguy cơ phơi nhiễm cao <sup>4</sup>	I: B II: D I: Ít có tác dụng bảo vệ chống một số dạng ỉa chảy ở người lữ hành
<b>Bạch hầu</b>	Độc tố	Khuyến cáo chung	B Giảm liều sau 6 tuổi
<b><i>Hemophilus influenzae b (HiB)</i></b>	polysaccharide	khuyến cáo chung cho trẻ, bệnh nhân mất lách	B Cân nhắc ở bệnh nhân HIV chưa tiêm chủng (Kroger 2006)
<b>Hepatitis A</b>	Bất hoạt	bệnh gan mạn tính nguy cơ phơi nhiễm cao (ví dụ MSM, ưa chảy máu, di chuyển đến vùng lưu hành)	B
<b>Hepatitis B</b>	kháng nguyên tái tổng hợp	khuyến cáo chung cho trẻ	A
<b>Cúm<sup>3</sup></b>	I: Bất hoạt/kháng nguyên chia nhỏ II: sống (nhỏ mũi)	người bệnh mạn tính, trên 60 tuổi, nguy cơ nhiễm cao	I: B II: D Tổ hợp kháng nguyên của từng năm theo WHO
<b>Viêm não Nhật Bản</b>	Bất hoạt	người lữ hành nguy cơ nhiễm cao <sup>4</sup>	B



<b>Bảng 1: Các vaccin và chỉ định ở bệnh nhân HIV</b>			
<b>Vaccin<sup>1</sup></b>	<b>Loại vaccin<sup>2</sup></b>	<b>Chỉ định<sup>3</sup></b>	<b>Khuyến cáo ở bệnh nhân HIV/Bàn luận</b>
<b>Sởi</b>	Sống giảm độc	khuyến cáo chung cho trẻ bệnh nhân có nguy cơ nhiễm <sup>5</sup> khi tới vùng lưu hành	C bệnh nhân HIV nhạy cảm
<b>Não mô cầu (nhóm A, C, W135, Y)</b>	I. 4-valent polysaccharide II. 4-valent conjugate	khuyến cáo chung cho trẻ Suy giảm miễn dịch (ví dụ thiếu hụt bổ thể, cắt lách) di chuyển đến vùng có nguy cơ nhiễm cao <sup>5</sup>	I+II: B không có tác dụng bảo vệ với type B (châu Âu và Brazil) bắt buộc ở những người hành hương tới Saudi-Arabia
<b>Quai bị</b>	Sống giảm độc	khuyến cáo chung cho trẻ người có nguy cơ nhiễm <sup>5</sup> tiếp xúc thường xuyên với trẻ em	C
<b>Ho gà</b>	kháng nguyên tinh chế	khuyến cáo chung cho trẻ một số nước cần nhắc lại mỗi 10 năm	B Liều nhắc lại dưới dạng vaccin phối hợp
<b>Phế cầu</b>	I. 23-valent polysaccharide II. 7-valent conjugate	khuyến cáo chung cho bệnh nhân bệnh mãn tính, suy giảm miễn dịch, trên 60 tuổi	I+II: A I: trên 2 tuổi II: 6 tháng đến 5 tuổi Chỉ có tác dụng bảo vệ với một số chủng tự nhiên
<b>Bại liệt</b>	I: bất hoạt (IPV) II: sống (OPV)	khuyến cáo chung cho trẻ nguy cơ phơi nhiễm cao (ví dụ nhân viên y tế, di chuyển đến vùng lưu hành): nhắc lại mỗi 10 năm	I: B II: D
<b>Dại</b>	Bất hoạt	Tiếp xúc với súc vật di chuyển đến vùng có nguy cơ nhiễm cao <sup>4</sup>	B HIV: thường đáp ứng kém, cần xét nghiệm huyết thanh, không tiêm trong da
<b>Rubella</b>	Sống giảm độc	khuyến cáo chung cho trẻ người có khả năng nhiễm <sup>5</sup> tiếp xúc	C

<b>Bảng 1: Các vaccin và chỉ định ở bệnh nhân HIV</b>			
<b>Vaccin<sup>1</sup></b>	<b>Loại vaccin<sup>2</sup></b>	<b>Chỉ định<sup>3</sup></b>	<b>Khuyến cáo ở bệnh nhân HIV/Bàn luận</b>
		thường xuyên với trẻ, phụ nữ tuổi mang thai <sup>5</sup>	
<b>Đậu mùa</b>	Sống giảm độc	Còn tranh cãi	D (để dự phòng) bệnh nhân HIV nên tránh tiếp xúc với người được tiêm vaccin trong 2 tuần (nguy cơ truyền chủng làm vaccin)
<b>Uốn ván</b>	Độc tố	Khuyến cáo chung	B
<b>Viêm não do côn trùng truyền (TBE/FSME)</b>	Bất hoạt	Người lữ hành tới hoặc người sống ở vùng lưu hành có nguy cơ tiếp xúc với côn trùng Phơi nhiễm nghề nghiệp	B Xem xét từng vùng dịch tễ European TBE có tác dụng bảo vệ RSSE (Hayasaka D 2001)
<b>Lao</b>	Chủng BCG sống	các chiến lược khác nhau	D
<b>Thương hàn</b>	I: polysaccharide II: sống	di chuyển đến vùng có nguy cơ nhiễm cao <sup>4</sup>	I: B II: D
<b>Thủy đậu</b>	Sống giảm độc	khuyến cáo chung cho trẻ/thiếu niên người có khả năng nhiễm <sup>5</sup> tiếp xúc thường xuyên với trẻ, hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch, phụ nữ tuổi mang thai <sup>5</sup>	C
<b>Sốt vàng</b>	Sống giảm độc	Di chuyển đến vùng dịch tễ Quy định bắt buộc ở một số quốc gia!	C Chỉ tiêm vaccin ở các viện được công nhận
<b>Ghi chú</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dùng vaccin phối hợp nếu được</li> <li>2. Không phải mọi vaccin đều có sẵn ở mọi quốc gia.</li> <li>3. Lưu ý hướng dẫn tiêm chủng của quốc gia và khuyến cáo của nhà sản xuất</li> <li>4. Nếu không chắc chắn, tìm lời khuyên.</li> <li>5. <i>Có khả năng mắc (mẫn cảm)</i>: Không có tiền sử mắc bệnh, chưa tiêm vaccin, không có kháng thể khi xét nghiệm huyết thanh.</li> </ol>			

<b>Bảng 2: Vaccin và hóa dự phòng sau phơi nhiễm cho bệnh nhân HIV</b>			
<b>Bệnh</b>	<b>Loại dự phòng</b>	<b>Chỉ định<sup>1</sup></b>	<b>Bàn luận</b>
<b>Bạch hầu</b>	I. Tiêm chủng chủ động II. Hóa dự phòng.	tiếp xúc gần với bệnh nhân I. nếu lần tiêm vaccin gần nhất > 5 năm II. không phụ thuộc tiêm chủng	II: ví dụ erythromycin 4x 500 mg/ngày x 7-10 ngày
<b><i>Hemophilus influenzae b</i></b>	Hóa dự phòng	bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc các bệnh nhân có tiếp xúc gần với một ca bệnh	rifampicin 1x 600 mg/ngày x 4 ngày
<b>Hepatitis A</b>	I. tiêm chủng chủ động II. tiêm/truyền immunoglobulin	I: phơi nhiễm của người có miễn cảm <sup>2</sup> II: hỗ trợ ở bệnh nhân có nguy cơ bệnh nặng (ví dụ nhiễm HBV- hoặc HCV)	
<b>Hepatitis B</b>	I. Tiêm chủng chủ động/tiêm nhắc lại II. tiêm/truyền immunoglobulin <sup>5</sup>	Bảo vệ sau khi phơi nhiễm qua da <sup>3</sup> : Không đủ: I+II Một phần: I Hoàn chỉnh: không cần thiết	
<b>Cúm</b>	I. tiêm chủng chủ động II. hóa dự phòng	I: vụ dịch trong cộng đồng với chủng có trong vaccin II: tiếp xúc trực tiếp của bệnh nhân HIV chưa tiêm chủng, bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng bất kể tình trạng tiêm chủng ra sao	II: Cúm A hoặc B: oseltamivir: 1x 75 mg/ngày x 10 ngày (hoặc zanamivir 1 x 10 mg/kg/ngày x 10 ngày, nhưng không phải được ứng dụng mọi nơi để dự phòng)
<b>Sởi</b>	I. Tiêm chủng chủ động/tiêm nhắc lại II. tiêm/truyền immunoglobulin <sup>5</sup>	I: phơi nhiễm của người có miễn cảm <sup>2</sup> II: phơi nhiễm của người có miễn cảm <sup>2</sup> mà người đó có suy giảm miễn dịch trên mức nhẹ, khi đáp ứng với tiêm chủng không có hoặc tiêm chủng bị chống chỉ định	tiêm chủng chủ động trong vòng 72h sau phơi nhiễm Lưu ý các chống chỉ định của vaccin.
<b>Não mô cầu</b>	I. tiêm chủng chủ động II. hóa dự phòng	Sau khi có một ca ban đầu: I: theo hướng dẫn của nhà chức trách II: mọi thành viên gia đình; người tiếp xúc	II: mục tiêu dự phòng < 24h từ khi phơi nhiễm, chỉ xem xét trong vòng 14 ngày (ca ban đầu đã lây từ 7 ngày trước

<b>Bảng 2: Vaccin và hóa dự phòng sau phơi nhiễm cho bệnh nhân HIV</b>			
<b>Bệnh</b>	<b>Loại dự phòng</b>	<b>Chỉ định<sup>1</sup></b>	<b>Bàn luận</b>
		với dịch tiết hầu họng; tiếp xúc gần ở nhà trẻ, ký túc xá	khi có triệu chứng) rifampicin 2x 600 mg/ngày x 2 ngày hoặc ciprofloxacin 1x 500 mg hoặc ceftriaxone 1x 250 mg tiêm bắp
<b>Quai bị</b>	tiêm chủng chủ động	phơi nhiễm của người có miễn cảm <sup>2</sup>	tiêm chủng chủ động trong vòng 3-5 ngày sau phơi nhiễm Lưu ý chống chỉ định tiêm vaccin
<b>Ho gà</b>	I. tiêm chủng chủ động II. hóa dự phòng	I: phơi nhiễm và tiêm chủng không đầy đủ II: tiếp xúc gần ví dụ người trong gia đình	hóa dự phòng trong vòng 7 ngày kể từ phơi nhiễm macrolides, e.g clarithromycin, 2 x 500mg/ngày x 7 ngày
<b>Bại liệt</b>	I. tiêm chủng chủ động	mọi phơi nhiễm bất kể tình trạng tiêm chủng	Tránh chậm trễ
<b>Dại</b>	I. Tiêm chủng chủ động/tiêm nhắc lại II. tiêm/truyền immunoglobulin <sup>5</sup>	Theo hướng dẫn quốc gia	HIV: cân nhắc liều vaccin gấp đôi vào ngày 0, dùng immunoglobulin rộng rãi hơn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch
<b>Rubella</b>	Tiêm chủng chủ động	phơi nhiễm của người có miễn cảm <sup>2</sup>	trong vòng 5 ngày sau phơi nhiễm Lưu ý chống chỉ định tiêm vaccin
<b>Uốn ván</b>	I. Tiêm chủng chủ động/tiêm nhắc lại II. tiêm/truyền immunoglobulin <sup>5</sup>	I: không rõ tình trạng tiêm chủng, lần tiêm đầu không đủ liều hoặc liều nhắc lại đã > 5 năm II: không rõ, 0 hoặc 1 liều tiêm lần đầu hoặc 2 liều của lần đầu và > 24 h giữa vết thương và tiêm nhắc lại	nếu vết thương nhỏ, sạch: tiêm nhắc lại nếu mũi cuối cùng đã > 10 năm; không cần dùng immunoglobulin
<b>Lao</b>	Hóa dự phòng	Bệnh nhân HIV sau tiếp xúc với ca lao ngộ	Điều trị như lao tiềm tàng
<b>Thủy đậu</b>	I. Tiêm chủng chủ	I: một bệnh nhân miễn	I: Tới 5 ngày sau

<b>Bảng 2: Vaccin và hóa dự phòng sau phơi nhiễm cho bệnh nhân HIV</b>			
<b>Bệnh</b>	<b>Loại dự phòng</b>	<b>Chỉ định<sup>1</sup></b>	<b>Bàn luận</b>
	động II. tiêm/truyền immunoglobulin <sup>5</sup> III: hóa dự phòng	cảm <sup>1</sup> phơi nhiễm với thủy đậu <sup>4</sup> ; II: một bệnh nhân mắc cảm <sup>1</sup> phơi nhiễm <sup>3,4</sup> mà mức độ suy giảm miễn dịch trên mức nhẹ	phơi nhiễm hoặc 3 ngày sau khi bắt đầu có ngoại ban, xem xét các chống chỉ định, không phối hợp với II/III II/III: cân nhắc trong vòng 96h sau phơi nhiễm III: cân nhắc > 96h sau phơi nhiễm (ví dụ acyclovir 4 x 800 mg x 5 ngày)
<p><b>Chú ý</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Xem các hướng dẫn quốc gia và giấy phép</li> <li><i>Có khả năng mắc (mãn cảm)</i>: Không có tiền sử mắc bệnh, chưa tiêm vaccin, không có kháng thể khi xét nghiệm huyết thanh.</li> <li>Mức độ bảo vệ chống viêm gan B (xét nghiệm nồng độ anti-HBs nếu có kết quả trong vòng 48h) <i>hoàn chỉnh</i>: đáp ứng tốt và liều gần nhất cách &lt; 5 năm; hoặc anti-HBs &gt; 100 IE/ml trong vòng 12 tháng vừa qua <i>một phần</i>: gáp ứng tốt và liều gần nhất cách &gt; 5 năm, nhưng &lt; 10 năm; hoặc anti-HBs &gt; 10 (nhưng &lt; 100) IE/ml <i>không đủ</i>: mọi tình trạng thấp hơn 2 tình trạng nói trên <i>đáp ứng tốt</i>: anti-HBs &gt; 100 IE/ml sau lần tiêm đầu tiên</li> <li><i>phơi nhiễm với thủy đậu</i>: tiếp xúc mặt đối mặt, tiếp xúc trong gia đình, &gt; 1 giờ trong cùng một phòng; <i>phơi nhiễm với zoster</i>: tiếp xúc trực tiếp với tổn thương da hoặc chất tiết của chúng. Chỉ định miễn dịch dự phòng sau tiếp xúc với zoster hiện còn chưa rõ do thiếu dữ liệu; đây chỉ là ý kiến cá nhân của tác giả.</li> <li>immunoglobulin đặc hiệu hiện có ở nhiều quốc gia</li> </ol>			

### Tài liệu tham khảo

- ACIP. ACIP Provisional Recommendations for the Use of Quadrivalent HPV Vaccine. Posted August 14, 2006. Available at: [http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional\\_rec/hpv.pdf](http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf)
- Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, Hamilton RG, Musher DM, Nelson KE. Effect of HIV type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996; 173: 83-90.
- Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS* 2006; 20: 437-44.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-112.
- Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2633-8.
- Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S104-7.
- Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-11.
- Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS* 2005; 19: 1473-9.

## 17. Lữ hành cùng HIV

*Thomas Weitzel*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Các bệnh nhân HIV cũng thích đi du lịch. Ở châu Âu và Mỹ, hàng năm có 10-15% số bệnh nhân HIV đi du lịch tới các vùng nhiệt đới và các nước đang phát triển (Kemper 1995, Simons 1999). Khi tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân HIV tăng lên, các chuyến du lịch của bệnh nhân HIV cũng sẽ tăng.

### **Chuẩn bị trước chuyến đi**

Các bệnh nhân HIV sẽ có nguy cơ mắc các nhiễm trùng liên quan tới chuyến đi, đặc biệt khi CD4 dưới 200/ $\mu$ l. Ngoài ra, hiệu quả của vacxin ở nhóm bệnh nhân này bị giảm. Do vậy, bệnh nhân HIV nên chuẩn bị kỹ càng cho chuyến đi. Nhiều website cung cấp khuyến cáo cho người lữ hành mà bệnh nhân có thể tham khảo. Đặc biệt trước khi đi đến các nước nhiệt đới hoặc cận nhiệt đới, cần tham khảo ý kiến của các chuyên gia y học lữ hành. Những người có chuyến đi dài cần biết rõ thông tin về hạ tầng y tế ở điểm đến. Túi cấp cứu dành cho bệnh nhân HIV, ngoài các thuốc thông thường (thuốc chống dị ứng tại chỗ, thuốc khử trùng, chống nắng, giảm đau, hạ sốt, chống nôn và chống ỉa chảy), cần có một kháng sinh để điều trị ỉa chảy cấp tính (xem dưới).

### **Thuốc kháng virus (ART)**

Trước chuyến đi, phải đảm bảo phác đồ đang sử dụng có hiệu quả và dung nạp tốt trong ít nhất 3 tháng. Tùy vào điểm đến, các hoạt động định tham gia, các vấn đề ảnh hưởng tới tuân thủ điều trị có thể xảy ra (Salit 2005), có thể cân nhắc tạm dừng điều trị. Nếu quyết định tiếp tục điều trị ART trong chuyến đi, cần lưu ý các điểm sau:

- Cần cung cấp đủ thuốc kháng virus và gói trong hành lý xách tay (hành lý gửi có thể bị mất...).
- Cần kiểm tra tính sẵn có của ART ở điểm đến. Khi cần phải chuẩn bị đơn và bệnh án bằng tiếng Anh để bệnh nhân mang theo.
- Đối với một số quốc gia có thể phải gói thuốc trong các túi thông thường do các quy định nhập cảnh (xem dưới).
- Cần kiểm tra trước các yêu cầu bảo quản thuốc (tủ lạnh...), đặc biệt khi di chuyển quãng đường dài.

- Cần thảo luận với bệnh nhân về khả năng ngừng thuốc bất thường trong thời gian đi lại.

### **Lưu ý chung**

Nguy cơ mắc các nhiễm trùng tiêu hóa ở bệnh nhân HIV khiến họ phải tuân theo các quy tắc về vệ sinh thực phẩm và nước (Hayes 2003). Các loại thức ăn và thức uống sau đây cần tránh:

- Rau, hoa quả sống không gọt vỏ
- Thịt, cá sống hoặc nấu chưa chín
- Nước tại vòi
- Đá lạnh làm từ nước tại vòi
- Sữa hoặc sản phẩm sữa chưa tiệt trùng
- Thức ăn từ các nguồn không đảm bảo an toàn vệ sinh (ví dụ thức ăn đường phố)

Thậm chí đánh răng hoặc bơi lội cũng có nguy cơ nuốt phải một lượng nhỏ nước ô nhiễm. Khi không có các nước uống đủ vệ sinh, nên đun sôi nước từ vòi. Ở các vùng với độ cao tới 2000 m trên mực nước biển, đun sôi trong vòng 1 phút đảm bảo diệt toàn bộ mầm bệnh; ở độ cao hơn, thời gian đun sôi cần tới 3 phút. Các phương pháp hóa học hoặc lọc nước có độ tin cậy thấp hơn.

Các biện pháp phòng một số bệnh lây qua côn trùng cũng rất quan trọng (xem dưới). Các biện pháp đó gồm:

- Khi ra ngoài nên mặc quần áo dài sáng màu
- Nên bôi các thuốc bôi như DEET vào vùng da hở (kem chống nắng cần được bôi trước khi xịt thuốc)
- Tránh ra ngoài vào lúc hoàng hôn hoặc buổi đêm
- Nơi ngủ cần đảm bảo tránh muỗi (màn là biện pháp tốt nhất!).
- Ngâm quần áo và màn vào permethrin cũng tăng thêm tính bảo vệ.

Do bao cao su và chất bôi trơn chưa chắc đã sẵn có ở nước ngoài, bệnh nhân nên mua sẵn các đồ này để đảm bảo tình dục an toàn trong chuyến đi.

Do nguy cơ nhiễm giun lươn (*Strongyloides stercoralis*) (xem dưới), tránh tiếp xúc trực tiếp với đất bị ô nhiễm bởi phân. Nên đi giày kín và nên trải khăn khi nằm hoặc ngồi trên nền đất.

Cần chú ý tránh các nhiễm trùng lây qua động vật như salmonella hay cryptosporidium bằng cách rửa tay sạch sau khi tiếp xúc với động vật.

### **Tiêm chủng**

Nhân dịp tư vấn cho chuyến đi, bác sỹ nên kiểm tra tình hình tiêm chủng của bệnh nhân như uốn ván/bạch hầu, phế cầu, cúm và viêm gan B. Cần lưu ý mùa cúm ở Nam bán cầu là từ tháng Tư đến tháng Chín, trong khi ở vùng nhiệt đới cúm có thể xuất hiện quanh năm. Các loại vacxin khác cần cân nhắc tùy thuộc điểm đến, thời gian và hình thức đi du lịch. Đôi khi các câu hỏi về tiêm chủng cần được chuyển đến các viện chuyên ngành (xem đường dẫn của các viện ở Đức). Xem thêm chương về tiêm chủng.

### **Dự phòng sốt rét**

Tương tác giữa thuốc ARV và các thuốc dự phòng sốt rét như chloroquine, mefloquine, doxycycline, và Malarone™ (atovaquone/proguanil) vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ (Khuo 2005).

Khi những người tình nguyện khỏe mạnh uống mefloquine (Lariam™) cùng với ritonavir, người ta thấy nồng độ ổn định của ritonavir trong huyết tương giảm 30%; tuy nhiên mefloquin không làm thay đổi nồng độ ritonavir sau liều duy nhất ritonavir (Khaliq 2001). Có thể giải thích điều này bằng hiện tượng giảm sinh mật do mefloquin. Không thấy có tương tác đáng kể giữa mefloquin và nelfinavir hay indinavir (Schippers 2000).

Chloroquine được chuyển hóa qua CYP2D6, nhưng cũng được thải qua thận; tương tác giữa chloroquine với các thuốc HIV còn chưa rõ. Trong môi trường thí nghiệm, chloroquine ức chế sự nhân bản HIV và có tác dụng hợp đồng với các PI (Savarino 2004). Ngoài ra, PI có tác dụng ức chế các plasmodia in vitro và trên động vật thí nghiệm. Còn chưa rõ liệu các kết quả đó có tác động thế nào đến điều trị HIV hay sốt rét (Parikh 2005, Andrews 2006).

Còn thiếu các dữ liệu lâm sàng về tương tác giữa Malarone™ với các thuốc HIV. Các kết quả thí nghiệm cho thấy ritonavir và lopinavir làm giảm nồng độ atovaquone nhưng ritonavir làm tăng nồng độ proguanil. Atovaquone giảm nồng độ indinavir 20% và tăng nồng độ AZT thêm 30%.

Doxycycline không chuyển hóa qua hệ thống cytochrome p450. Do đó các tương tác với thuốc HIV có lẽ không có.

Các dữ liệu và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy mefloquine, doxycycline và chloroquine có thể được sử dụng an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân đang uống ARV. Mặc dù chưa có đủ các



nghiên cứu lâm sàng, có thể áp dụng quy tắc tương tự cho Malarone™. Do vậy, các khuyến cáo dự phòng sốt rét không bị thay đổi bởi thuốc điều trị HIV. Tuy nhiên, không nên điều trị mefloquine ở bệnh nhân HIV có những biến loạn về thần kinh.

Các thuốc điều trị sốt rét trong tình huống “chờ” là chloroquine, mefloquine, Malarone™, và Riamet™ (artemether/lumefantrine). Cả 2 thành phần của Riamet™ là dẫn chất của CYP3A4; do không tính được mức tăng nồng độ thuốc, Riamet™ cần chống chỉ định dùng cùng với PI (xem thông tin về Riamet™).

### **Thủ tục nhập cảnh và bảo hiểm khi du lịch**

Mặc dù còn tranh cãi và không được WHO khuyến cáo, hiện trên 150 nước bao gồm cả Hoa Kỳ không đồng ý cho người nhiễm HIV nhập cảnh. Điều này ảnh hưởng tới những người có mục đích cư trú lâu dài vì công việc và học tập. Để tránh điều này, nên tìm hiểu thông tin nhập cảnh từ trước.

Bộ Ngoại giao Hoa Kỳ cũng đưa ra một danh sách các quốc gia bị hạn chế nhập cảnh do HIV (xem đường dẫn). Trong một số trường hợp đặc biệt, ví dụ hội thảo, thành viên gia đình, công việc, bệnh nhân HIV có thể vào Mỹ nếu họ đăng ký “miễn trừ visa”. Tuy nhiên thủ tục rất tốn thời gian và sự chứng thực trong hộ chiếu có thể gây khó khăn cho các chuyến đi sau này tới Mỹ và các nước khác.

Bảo hiểm du lịch thường không trả cho các bệnh đang mắc và thường từ chối bệnh nhân HIV. Do đó, ở UK và Hoa Kỳ đã các bảo hiểm đặc biệt cho bệnh nhân HIV.

### **Các nguy cơ đặc biệt**

#### **Nhiễm trùng đường ruột**

Suy giảm miễn dịch và giảm sinh acid dạ dày ở bệnh nhân HIV làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường ruột. Ngoài ra, các vi khuẩn gây nhiễm trùng đường ruột như *Salmonella*, *Shigella* và *Campylobacter* lại có khả năng gây nhiễm trùng huyết và tái phát rất cao. Nhiễm *Cryptosporidium sp.*, *Isospora belli* và microsporidia rất nguy hiểm do tính chất mạn tính.

Kháng sinh dự phòng tuy có giảm ia chảy nhưng lại không được khuyến cáo ở bệnh nhân HIV. Trong một số trường hợp nhất định, ví dụ bệnh nhân HIV giai đoạn nặng di chuyển tới những vùng có điều kiện vệ sinh kém, có thể cân nhắc dùng ciprofloxacin (500 mg/ngày) dự phòng. Ở Đông Nam Á, do tỷ lệ kháng ciprofloxacin ngày càng tăng, có thể dùng azithromycin. Do tỷ lệ kháng cao và lan rộng, cotrimoxazole và doxycycline không còn tác dụng.

Bệnh nhân HIV cần được hướng dẫn cách tự điều trị ỉa chảy trong 5-7 ngày bằng ciprofloxacin (500 mg/ngày) hoặc azithromycin (400 mg/ngày).

### **Sốt rét**

Tương tác hợp đồng giữa HIV và sốt rét đang được nghiên cứu (Kublin 2006, Brentlinger 2006). Các cytokine tiền viêm được giải phóng trong quá trình nhiễm sốt rét làm tăng tốc độ nhân bản của HIV. Mặt khác, các bệnh nhân HIV mắc sốt rét nặng hơn và nhiều hơn, gây các hậu quả xấu, đặc biệt ở châu Phi (Korenromp 2005, Kamya 2006).

Hiệu quả của điều trị sốt rét không bị ảnh hưởng bởi HIV. Do đó, các khuyến cáo điều trị sốt rét chung cũng áp dụng được cho bệnh nhân HIV. Tuy nhiên mối tương tác giữa thuốc điều trị HIV và thuốc sốt rét hiện còn chưa rõ. Điều trị sốt rét nặng và biến chứng là phức tạp do các thuốc được chỉ định như quinine, quinidine, hay dẫn xuất artemisinin đều được chuyển hóa qua CYP3A4. Sử dụng đồng thời các thuốc đó với các thuốc ức chế CYP3A4 như PI, efavirenz và delavirdine cần được theo dõi chặt và nếu được thì đo nồng độ thuốc.

### **Sởi**

Sởi là một bệnh hay gặp trên toàn cầu. Trong năm 2005, đã có trên 200 triệu ca sởi với 345.000 ca tử vong được WHO thông báo. Ở bệnh nhân HIV, sởi xảy ra nhiều hơn và có diễn biến nặng, thời gian thải virus ra ngoài cũng dài hơn (Moss 2002). Các nghiên cứu ở Mỹ cho kết quả tỷ lệ tử vong cao, chủ yếu do viêm phổi tế bào khổng lồ (Kaplan 1996). Vì thế các bệnh nhân HIV chưa tiêm chủng cần được tiêm chủng chủ động hoặc thụ động trước khi đi tới các vùng có tỷ lệ mắc sởi cao (xem chương “HIV và tiêm chủng”).

### **Leishmania**

Leishmania phủ tạng (kala azar) là một nhiễm trùng cơ hội nặng đe dọa tính mạng nhưng có rất ít biện pháp điều trị. Một nghiên cứu trên các ca bệnh nhập cảnh vào Đức cho thấy phần lớn bệnh nhân nhiễm bệnh từ các nước Địa Trung Hải, những người lữ hành dài ngày hay nhiễm hơn, và bệnh nhân HIV có nguy cơ nhiễm cao hơn so với người bình thường khỏe mạnh (Harms 2003, Weitzel 2005). Các bệnh nhân HIV có CD4 dưới 200/ $\mu$ l hay nhiễm bệnh hơn cả (Kaplan 1996). Do bệnh có thời kỳ tiềm tàng kéo dài, triệu chứng có thể xuất hiện chậm hàng năm sau khi phơi nhiễm. Chẩn đoán còn nhiều khó khăn và cần sự hợp tác của các trung tâm chuyên ngành. Leishmania da có lẽ không xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân HIV so với quần thể chung.

Các bệnh nhân HIV suy giảm miễn dịch nặng cần được thông báo về nguy cơ nhiễm bệnh khi

tới các nước Địa Trung Hải. Các biện pháp phòng tránh muỗi đốt là cần thiết để tránh nhiễm leishmania, và do côn trùng truyền bệnh rất nhỏ nên cần dùng màn tẩm thuốc với kích thước mắt nhỏ.

## **Lao**

Trên toàn cầu, lao là nhiễm trùng cơ hội hay gặp nhất ở bệnh nhân HIV. Rất nhiều nước nhiệt đới và cận nhiệt đới có nguy cơ nhiễm lao cao hơn nhiều so với châu Âu và Bắc Mỹ. Trước và sau một chuyến đi dài ngày tới các nước có bệnh lao lưu hành mức độ cao, nên làm xét nghiệm tuberculin trong da. Bệnh nhân có phản ứng dương tính hoặc có tiếp xúc nguy cơ cao cần được điều trị lao tiềm tàng (xem chương “Bệnh lao”). Người nhiễm HIV nên tránh các khu vực có nguy cơ như bệnh viện, nhà tù hay các khu vô gia cư, hoặc phải đeo khẩu trang.

## **Các nấm lưu hành địa phương**

Nhiễm các nấm lưu hành địa phương là các nhiễm trùng hiếm. Tuy nhiên chúng có thể gây các nhiễm trùng cơ hội nặng ở bệnh nhân HIV ngay cả hàng năm sau khi cư trú ở vùng lưu hành bệnh. Phần lớn các nấm địa phương được coi là xâm nhập bằng đường hô hấp khi hít phải bào tử. Ở các vùng lưu hành *Penicillium marneffei* (Đông Nam Á, Nam Trung Quốc) và *Coccidioides immitis* (Tây Nam Hoa Kỳ, Trung và Nam Mỹ) cần tránh tiếp xúc với bụi và đất (ví dụ các nơi đang xây dựng, nông nghiệp, làm vườn, khai quật). *Histoplasma capsulatum* có ở khắp nơi trong đất bị nhiễm bẩn bởi chất tiết của chim và dơi. Có thể nhiễm bệnh khi tham gia các chuyến du lịch sinh thái hoặc du lịch mạo hiểm và bệnh nhân HIV cần tránh. Ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng mà nguy cơ phơi nhiễm dự đoán là sẽ cao, có thể cân nhắc dự phòng tiên phát. Tùy từng căn nguyên mà kê đơn fluconazole hoặc itraconazole.

Một loại nấm khác gây nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân HIV là *Sporothrix schenckii*. Mầm bệnh này phân bố toàn cầu và xâm nhập cơ thể thông qua tổn thương da. Đeo găng khi tiếp xúc cây cỏ, hay than bùn có thể giảm nguy cơ nhiễm bệnh.

## **Các bệnh lây qua đường tình dục**

Ở người lữ hành, nguy cơ mắc các bệnh lây qua đường tình dục tăng rất cao (Richens 2006). Ở Đức, có khoảng 5-10% ca nhiễm HIV xảy ra trong các kỳ nghỉ. Du khách nhiễm HIV cần lưu ý nguy cơ nhiễm các bệnh lây qua đường tình dục và tái nhiễm HIV.

## **Các ký sinh trùng khác**

Các ký sinh trùng sau thường liên quan tới các chuyến đi của bệnh nhân HIV:

- *Strongyloides stercoralis* (giun lươn) rất thường gặp ở nhiều vùng nhiệt đới và cận nhiệt

đới. Ký sinh trùng xâm nhập qua da khi tiếp xúc với đất ô nhiễm (phân). Bệnh nhân HIV có nguy cơ mắc hội chứng cường nhiễm giun với tỷ lệ tử vong cao (Gompels 1991). Ngoài HIV, dùng corticoid cũng là một yếu tố nguy cơ do thuốc thúc đẩy quá trình trưởng thành của ấu trùng và gây một chu trình tự nhiễm giun.

- *Trypanosoma cruzi* lưu hành ở nhiều vùng của Mỹ Latinh. Đơn bào này gây bệnh Chagas và truyền qua bọ (triatomine bug). Bệnh Chagas thường tồn tại không triệu chứng trong nhiều năm và có thể tái hoạt động ở bệnh nhân HIV suy giảm miễn dịch nặng. Những ca này có tổn thương ở não mà trên phim X quang tương tự như toxoplasma (Rocha 1994).
- *Babesia sp.*, một đơn bào lây qua ve, có ở nhiều nơi trên thế giới, có thể gây bệnh ở nhiều động vật có xương sống. Các trường hợp nặng, về lâm sàng giống sốt rét thường xảy ra ở bệnh nhân HIV suy giảm miễn dịch nặng (Falagas et Klempner 1996).
- Các amip sống tự do (*Acanthamoeba sp.* và *Balamuthia mandrillaris*) có ở khắp nơi trong nước và đất. Ở bệnh nhân HIV, các mầm bệnh này có thể gây bệnh nặng ở hệ thần kinh trung ương (viêm não u hạt) cũng như tổn thương tại chỗ ở da và giác mạc (Sison 1995).

### **Các vấn đề y tế sau khi du lịch**

Do các nhiễm trùng nói trên, mọi bệnh lý do chuyến đi xảy ra ở bệnh nhân HIV cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Do phần lớn các bệnh nhiệt đới rất hiếm xảy ra ở vùng ôn đới, nên chẩn đoán thường bị chậm. Một nghiên cứu phân tích các ca leishmania phủ tạng nhập cảnh đã thấy rằng phải qua thời gian trung bình 85 ngày các bệnh nhân mới được chẩn đoán (Weitzel 2005). Ngoài ra, các bệnh nhiệt đới thường có biểu hiện không điển hình ở bệnh nhân HIV (Karp et Neva 1999). Trong mọi trường hợp, chẩn đoán phân biệt các hội chứng sốt ở bệnh nhân HIV là rất rộng; và sau một chuyến đi xa, biểu hiện lâm sàng còn phức tạp hơn và cần sự phối hợp giữa các chuyên gia HIV và chuyên gia bệnh nhiệt đới.

### **Các đường dẫn**

- Travel Medicine

<http://www.cdc.gov/travel/>

<http://www.who.int/ith/>

<http://www.crm.de/>

- Tropical Medicine institutions in Germany <http://dtg.org/98.html>

- German recommendations for malaria prophylaxis and therapy <http://dtg.org/malaria.html>

- Entry regulations and HIV-associated restrictions

<http://www.aidsnet.ch/linkto/immigration/>

<http://travel.state.gov/travel/HIVtestingreqs.html>

- Drinking water & mosquito protection

<http://www.cdc.gov/travel/foodwater.htm>

[http://www.cdc.gov/travel/mosquito\\_tick\\_protection.htm](http://www.cdc.gov/travel/mosquito_tick_protection.htm)

## 18. HIV và đồng nhiễm HBV/HCV

*Jan-Christian Wasmuth và Juergen Rockstroh*  
*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Đồng nhiễm HIV và HCV**

#### **Dịch tễ học và đường lây truyền**

Đồng nhiễm HIV và HCV xảy ra thường xuyên do 2 loại virus có cùng một đường lây truyền (đường máu, tình dục và truyền dọc). Ở Mỹ có khoảng 240.000 người (30% số người nhiễm HIV) nhiễm cả 2 virus.

Một số nước châu Âu thậm chí còn có tỷ lệ đồng nhiễm cao hơn. Ở Tây Ban Nha, ít nhất 50% trong số 130.000 bệnh nhân HIV cũng nhiễm HCV do tỷ lệ người tiêm chích ở đây rất cao. Trên 90% số bệnh nhân đồng nhiễm có HCV RNA dương tính, tức là viêm gan C mạn tính.

Do khả năng lây qua đường máu của HCV cao hơn HIV tới 10 lần, người tiêm chích ma túy và người được truyền chế phẩm máu là những người dễ nhiễm nhất. Khả năng nhiễm HCV sau khi bị kim đâm là 2-8%, trong khi với HIV chỉ 0,3%.

Ngược lại, HCV ít lây qua đường tình dục hơn so với HBV hoặc HIV. Do đó, HCV rất hiếm ở nam giới đồng tính luyến ái và đồng nhiễm cũng hiếm hơn ở nhóm này. Tuy nhiên gần đây đã có các chuỗi ca viêm gan C cấp được thông báo trong số các bệnh nhân nam đồng tính luyến ái nhiễm HIV, chứng tỏ HCV có thể lây qua đường tình dục. Nguy cơ nhiễm phụ thuộc số bạn tình và hình thức quan hệ tình dục hay gây tổn thương (Vogel 2005). Tổng số có khoảng 4-8% số nam giới đồng tính luyến ái nhiễm HIV cũng nhiễm HCV.

Sự lây truyền HCV từ mẹ sang con rất hiếm ở những người không suy giảm miễn dịch (< 1%). Tỷ lệ lây truyền tăng lên cùng với mức suy giảm miễn dịch ở các bà mẹ nhiễm HIV và được ước tính tới 20%. Mặt khác, nguy cơ lây truyền mẹ-con của HCV không tăng ở các bà mẹ nhiễm HIV được điều trị hiệu quả bằng HAART (< 3% khi kết hợp với mổ lấy thai; Pembrey 2005).

#### **Diễn biến lâm sàng và bệnh sinh**

*Diễn biến của viêm gan C ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV*

Diễn biến lâm sàng của viêm gan C khi đồng nhiễm HIV phụ thuộc vào mức độ suy giảm

miễn dịch của HIV. Suy giảm miễn dịch càng nhanh thúc đẩy quá trình tiến triển nặng của viêm gan C. Thời gian tiến triển tới suy gan hay ung thư gan là khoảng 10-20 năm, trong khi ở bệnh nhân nhiễm HCV đơn thuần, thời gian tiến triển đến suy gan hoặc ung thư gan tới 30-40 năm.

Những tiến bộ trong điều trị HIV đã tăng thời gian sống của bệnh nhân do đó có thể đủ thời gian để diễn tiến tới suy gan. Tỷ lệ tử vong do HIV giảm đã làm tăng tương đối biến chứng do viêm gan. Ở một số trung tâm, suy gan đã trở thành nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân HIV.

Ngược lại, hiện chưa thấy ảnh hưởng rõ rệt của viêm gan C tới diễn biến của nhiễm HIV (Rockstroh 2005).

Diễn biến không thuận lợi của viêm gan C ở bệnh nhân HIV có thể được cải thiện nhờ HAART. Ngoài ra, có thể làm chậm quá trình tiến triển tới suy gan khi chức năng miễn dịch được cải thiện nhờ HAART. Điều này rất đúng ở những bệnh nhân đạt được phục hồi miễn dịch tốt.

Ngoài ra, viêm gan C có thể làm trầm trọng độc tính gan của một số phác đồ HAART. Tới 10% số bệnh nhân phải dừng HAART vì độc tính gan nặng. Nguy cơ này có liên quan đặc biệt tới các “d-nucleoside” (ddI, ddC, d4T). Các thuốc này nên tránh ở những bệnh nhân đồng nhiễm. Nevirapine và tipranavir cũng cần được dùng một cách cẩn trọng.

Ở một số bệnh nhân đồng nhiễm, tăng transaminase tạm thời thường xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị HAART. Hiện tượng này tương ứng với phản ứng viêm của viêm gan C do tình trạng miễn dịch được cải thiện. Tuy nhiên, theo dõi lâu dài thấy HAART cải thiện diễn biến của viêm gan C. Chỉ định điều trị HAART theo những hướng dẫn hiện hành cần được đánh giá cẩn thận ở mọi bệnh nhân đồng nhiễm.

### **Chẩn đoán**

Các xét nghiệm chẩn đoán bệnh nhân đồng nhiễm cũng không khác gì so với các xét nghiệm chẩn đoán bệnh nhân nhiễm HCV đơn thuần (Bảng 1). Phát hiện kháng thể HCV (anti-HCV) chứng tỏ có phơi nhiễm với virus nhưng không phân biệt được viêm gan đã khỏi hay viêm gan C mạn tính. Viêm gan C mạn tính được chẩn đoán bằng virus huyết (nghĩa là HCV RNA trong máu). Cần lưu ý là kháng thể HCV có thể mất đi trong tiến trình nhiễm HIV do suy giảm miễn dịch, tuy vậy hiện tượng này ngày nay đã hiếm dần, có lẽ do các xét nghiệm đã tốt hơn. Do đó, cần xác định lượng HCV RNA trong máu, ngay cả khi anti-HCV âm tính, nếu có

ngghi ngờ về lâm sàng hoặc suy giảm miễn dịch nặng. Tương tự như vậy, định lượng HCV RNA được chỉ định trong trường hợp nghi ngờ viêm gan C cấp do kháng thể HCV chỉ xuất hiện sau nhiễm virus từ 1-5 tháng.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có lượng HCV trong máu cao hơn so với bệnh nhân HCV đơn thuần (khoảng 1 log). Tuy nhiên, lượng virus trong máu không có giá trị tiên lượng diễn biến của viêm gan C. Do đó, việc xét nghiệm HCV-RNA thường xuyên là không cần thiết. Cũng cần lưu ý rằng một số bệnh nhân có thể mất HCV RNA song song với sự tiến triển của suy giảm miễn dịch, nhưng lại bị đợt bùng phát của viêm gan C cùng với các triệu chứng của phục hồi miễn dịch do HAART (Kim 2006). Vì vậy, xét nghiệm thường xuyên quanh thời điểm bắt đầu HAART là có ích. Ngoài thời điểm đó, chúng tôi cho rằng xét nghiệm HCV RNA mỗi năm 1 lần là đủ. Có thể dự đoán đáp ứng điều trị dựa vào tải lượng HCV: nếu lượng HCV RNA dưới 800.000 IU/ml, khả năng thành công cao hơn khi lượng virus trên 800.000 IU/ml (800.000 IU/ml tương đương 2 triệu bản sao/ml tùy loại xét nghiệm được sử dụng).

Đáp ứng điều trị còn phụ thuộc kiểu gen của virus. Có 6 kiểu gen của virus với nhiều subtype, và chúng có đặc điểm phân bố địa lý khác nhau: kiểu gen 1 và 3 chủ yếu ở châu Âu, kiểu gen 4 và 5 ở châu Phi và kiểu gen 6 ở châu Á. Các kiểu gen 2 và 3 có đáp ứng tốt hơn với interferon. Có khả năng nhiễm nhiều kiểu gen. Trước khi bắt đầu điều trị nên xác định kiểu gen virus mà bệnh nhân nhiễm.

Đánh giá độ xơ gan là rất cần thiết để ước tính mức độ phá hủy gan. Trong các thủ thuật không xâm nhập thì Fibroscan đang được lưu tâm đặc biệt. Kỹ thuật này (đo độ đàn hồi) xác định mức độ cứng của gan và lập tương quan với mức độ xơ hóa. Do các kỹ thuật không xâm nhập mà vai trò của sinh thiết gan trước điều trị HCV phải được xác định lại. Việc theo dõi bằng sinh thiết gan khi chưa điều trị cũng không cần thiết nữa. Nếu không sinh thiết gan, các khuyến cáo gần đây đều khuyên điều trị viêm gan trong trường hợp kiểu gen 2+3, hoặc kiểu gen 1 và lượng HCV trong máu thấp. Nếu có sinh thiết gan và không thấy có tổn thương xơ rõ rệt, không nhất thiết phải điều trị ngay cho dù kiểu gen là gì.

Đã có một số phân loại về mô học đã được đưa ra. Ở châu Âu, bảng điểm METAVIR được dùng nhiều nhất. Bảng điểm này chia 5 giai đoạn xơ gan (0=không xơ, 1= xơ khoảng cửa nhưng chưa có vách, 2= có 1 số vách, 3= vách rõ rệt nhưng chưa xơ nặng, 4= xơ gan rõ). Mức độ viêm gan được chia theo độ nặng của tổn thương viêm hoại tử (A0= không có, A1= nhẹ, A3= trung bình, A4= mạnh). Điều trị được khuyến cáo cho các độ F2-F4; có thể trì hoãn



ở các độ F0+F1.

Nếu có các chỉ điểm về lâm sàng khiến phải loại trừ hay khẳng định các biểu hiện ngoài gan (viêm mạch, viêm cầu thận, albumin tủa lạnh), cần phải làm các xét nghiệm cần thiết (sinh thiết da, xét nghiệm nước tiểu, sinh thiết thận, phát hiện cryoglobulin trong huyết thanh).

Các khuyến cáo về xét nghiệm tự kháng thể để loại trừ bệnh tự miễn cũng không thống nhất và kết quả xét nghiệm cũng khó phân giải: tới 60% số bệnh nhân viêm gan C có tự kháng thể như ANA, RF, anticardiolipin, SMA và LKM1, đó là hiện tượng tự miễn đi kèm với bệnh mà không có ý nghĩa lâm sàng. Nếu nồng độ các tự kháng thể đó tăng hoặc xuất hiện lần đầu trong quá trình điều trị interferon, không cần thiết phải ngừng điều trị, và do đó, khuyến cáo xét nghiệm tự kháng thể một cách thường quy vẫn còn đang được tranh cãi. Để loại trừ viêm gan tự miễn, các kháng thể ANA, SMA, ANCA và LKM1 cần được xét nghiệm trước điều trị interferon. Các bệnh nhân có kết quả dương tính cần được theo dõi chặt để phát hiện sự tụt đi của chức năng gan khi điều trị interferon vì đó là biểu hiện của viêm gan tự miễn hoạt động. Nếu chức năng gan tụt đi, cần ngừng interferon. Điều trị ức chế miễn dịch được quyết định cho từng ca bệnh riêng biệt.

Trước khi điều trị interferon, cần xác định nồng độ TSH để loại trừ bệnh lý tuyến giáp. Nếu chức năng tuyến giáp bình thường, có thể theo dõi TSH mỗi 12 tuần. Nếu có biểu hiện suy giáp, điều trị thay thế bằng levothyroxin và nếu có cường giáp, có thể sử dụng các điều trị bình giáp trước khi điều trị interferon. Sau khi đã điều trị ổn định, có thể điều trị interferon với sự theo dõi chặt TSH (mỗi 4 tuần). Khoảng 5% bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến giáp khi điều trị interferon. Hiện tượng này thường xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu điều trị. Nếu có biểu hiện suy giáp xảy ra, có thể tiếp tục interferon kèm theo điều trị levothyroxine. Nhưng nếu có biểu hiện cường giáp, đa số các tác giả ngừng điều trị, mặc dù vẫn có thể tiếp tục điều trị interferon trong 1 số ca cụ thể. Trong đa số các bệnh nhân, chức năng giáp trở về bình thường sau khi ngừng interferon. Tuy nhiên cũng có những ca rối loạn chức năng giáp kéo dài và vấn đề điều trị là tùy từng bệnh nhân cụ thể.

Tới 12% số bệnh nhân viêm gan C có tự kháng thể kháng giáp trước khi điều trị interferon (kháng thể kháng peroxidase giáp = anti-TPO, kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng thụ thể TSH). Ở những bệnh nhân này, nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp nặng khi điều trị interferon là cao hơn ở bệnh nhân không có các kháng thể đó. Nếu có thể thì cần xác định các tự kháng thể trước khi điều trị cho mọi bệnh nhân, nhưng ít nhất thì cũng ở những bệnh nhân có TSH bất thường để có các giá trị ban đầu dùng cho theo dõi bệnh nhân sau này.

Nếu không điều trị thì cần định lượng alpha-fetoprotein (AFP) và siêu âm gan mỗi 6-12 tháng để phát hiện sớm ung thư tế bào gan (HCC). Điều này đặc biệt quan trọng cho bệnh nhân độ xơ gan F3/F4. Do diễn biến của viêm gan C bị đẩy nhanh khi đồng nhiễm HIV và 10-30% bệnh nhân sẽ bị ung thư mà không xơ gan, việc sàng lọc thường quy cần được áp dụng cho mọi bệnh nhân. Một số chuyên gia thậm chí còn khuyến cáo thời gian sàng lọc ngắn hơn tuy nhiên không phải ở đâu cũng áp dụng được.

Bảng 1: Các quy trình chẩn đoán viêm gan C ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV

<b>Chẩn đoán viêm gan C</b>
HCV-Ab (dương tính 1-5 tháng sau nhiễm virus, có thể mất nếu suy giảm miễn dịch)
HCV-RNA (không tiên lượng được diễn biến nhưng giúp đánh giá đáp ứng điều trị)
<b>Tình trạng tổn thương gan</b>
Đánh giá mức độ xơ hóa (Fibroscan, sinh thiết gan)
Các chỉ số chức năng tổng hợp của gan (đông máu, protein, albumin, CHE)
Siêu âm và AFP mỗi 6 tháng
<b>Trước điều trị</b>
HCV genotype
Tự kháng thể (ANA, SMA, ANCA and LKM1)
TSH, tự kháng thể giáp (nếu được)
<b>Theo dõi điều trị</b>
Công thức máu và men gan mỗi 2-4 tuần
HCV-RNA mỗi 12 tuần (và tuần 4 để đánh giá đáp ứng virus sớm)
CD4 mỗi 12 tuần
TSH mỗi 12 tuần

### Điều trị

Lý do quan trọng nhất để điều trị viêm gan C là diễn biến bất lợi của bệnh khi đồng nhiễm HIV, tăng thời gian sống nhờ HAART, tăng tử vong do bệnh gan, và tăng nguy cơ độc tính gan của HAART. Ngoài ra, điều trị thành công viêm gan C cũng cải thiện thời gian sống sót.

Mục tiêu của điều trị viêm gan C là đạt HCV RNA âm tính kéo dài. Người ta thường gọi đó là đáp ứng bền vững, với định nghĩa là HCV RNA âm tính kéo dài 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị.

HCV RNA âm tính tại thời điểm kết thúc điều trị chỉ là “đáp ứng lúc kết thúc điều trị”. Nếu transaminase về bình thường thì gọi là đáp ứng sinh hóa. Tuy nhiên, đáp ứng này không tương đồng với diễn biến lâm sàng của viêm gan C và không còn được sử dụng nữa. Không đáp ứng điều trị được gọi là “không đáp ứng”.

Trong những phần dưới đây, tỷ lệ đáp ứng điều trị luôn được hiểu là đáp ứng kéo bền vững. Chỉ có đáp ứng bền vững mới đảm bảo giải quyết được quá trình xơ hóa của gan và các biểu hiện ngoài gan, cũng như đảm bảo ngăn ngừa được lây truyền.

Nếu HCV RNA lại xuất hiện sau khi đã âm tính thì gọi là tái phát. Nguy cơ tái phát cao nhất trong vòng vài tháng đầu sau khi hoàn thành điều trị rồi giảm dần sau đó. Vì thế, thành công của điều trị được xác định và đánh giá sau 6 tháng kể từ khi hoàn thành liệu trình. Trong một số ca cụ thể, tái phát có thể xuất hiện muộn hơn, có thể sau hàng năm. Do đó, theo dõi định kỳ là rất cần thiết, kể cả khi đã điều trị thành công (theo dõi men gan, HCV RNA nếu nghi ngờ tái phát).

Phối hợp PEG interferon và ribavirin được coi là phác đồ tiêu chuẩn cho các bệnh nhân đồng nhiễm. Tỷ lệ đáp ứng tới 50% đã có thể đạt được (Torriani 2004, Nuñez 2006). Các kiểu gen 2 và 3 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn (80%) so với kiểu gen 1 và 4 (40%). Thời gian điều trị được điều chỉnh cho từng bệnh nhân và phụ thuộc vào kiểu gen và đáp ứng điều trị ban đầu. Tuy nhiên, những bệnh nhân kiểu gen 1 và 4 có thể thu được ích lợi với liệu trình điều trị dài hơn (Nuñez 2006). Ngược lại, ở một số bệnh nhân kiểu gen 2 và 3, nếu họ đáp ứng nhanh với điều trị (HCV RNA âm tính sau 4 tuần) thì có thể xem xét liệu trình điều trị ngắn hơn.

Ghép gan là lựa chọn cho bệnh nhân xơ gan mà không thể điều trị bằng interferon.

Mối lo ngại về tác động xấu của interferon lên bệnh lý nhiễm HIV chưa được khẳng định trong bất cứ nghiên cứu nào. Trên thực tế, người ta thấy có tác động ức chế virus ở đa số các bệnh nhân do tác dụng kháng virus của interferon. Số CD4 có thể giảm nhẹ do giảm bạch cầu tạm thời, nhưng tỷ lệ % thì thường tăng. Chưa có nghiên cứu nào đưa ra kết quả bệnh lý HIV diễn biến nặng hơn (Soriano 2002).

Vẫn chưa có phác đồ điều trị phù hợp cho các bệnh nhân không đáp ứng hoặc tái phát. Ở những bệnh nhân được điều trị từ trước bằng interferon đơn thuần, có thể thử điều trị phối hợp PEG-interferon và ribavirin. Hiện chưa có khuyến cáo điều trị nào cho bệnh nhân thất bại với phác đồ chứa PEG-interferon. Một số bệnh nhân vẫn đáp ứng nếu tái trị, đặc biệt khi tuân thủ kém hoặc tác dụng phụ chưa được xử trí đầy đủ trong lần điều trị ban đầu. Ở một số bệnh nhân, phối hợp PEG-interferon, ribavirin và amantidine (2 x 100 mg/ngày) đã thành công, mặc dù chưa có các dữ liệu đáng tin cậy. Các thuốc ức chế protease và polymerase của HCV cũng như các thuốc khác sẽ được đưa ra trong các năm tới.

**Các lời khuyên khi theo dõi điều trị**

Các khuyến cáo sau có thể áp dụng cho bệnh nhân HIV đồng nhiễm:

*Chỉ định và chống chỉ định*

Do đồng nhiễm HIV làm tăng tiên triễn của viêm gan C và tăng nguy cơ độc tính khi điều trị HAART, chỉ định điều trị cần được quyết định ở **mỗi** bệnh nhân được chẩn đoán đồng nhiễm HIV/HCV.

Đặc biệt, điều trị cần được thảo luận ở những ca có kết quả sinh thiết khẳng định xơ độ F2-F4. Các biểu hiện ngoài gan của viêm gan C cũng là chỉ định điều trị (viêm mạch, viêm cầu thận, cryoglobulin hệ thống). Các yếu tố sau có tiên lượng điều trị tốt hơn:

- HCV RNA < 800,000 IU/ml (+ kiểu gen 1)
- HCV kiểu gen 2+3
- Tuổi < 50
- Mức độ xơ hóa thấp trên mô học hoặc bằng phương pháp không xâm nhập
- $\gamma$ -GT bình thường
- Nhiễm HIV ổn định

Cũng cần đánh giá các chống chỉ định. Các chống chỉ định quan trọng nhất bao gồm:

- Xơ gan mất bù hoặc tiền sử xơ gan mất bù (không phải xơ gan còn bù hay xơ gan độ Child A)
- Giảm bạch cầu (<1,500/ $\mu$ l)
- Giảm tiểu cầu (< 50,000/ $\mu$ l)
- Thiếu máu (< 10 g/dl)
- Rối loạn chức năng tủy giáp mức độ nặng chưa được điều trị
- CD4 < 200/ $\mu$ l (chống chỉ định tương đối, xem dưới)
- Các bệnh tâm thần nặng
- Bệnh tim có triệu chứng
- Nhiễm trùng cơ hội cấp tính
- Đang nghiện rượu hoặc ma túy
- Đang điều trị HIV bằng ddI (cũng nên tránh cả AZT và d4T)

Điều trị thay thế methadone hay polamidone không phải là một chống chỉ định nếu được theo dõi kỹ trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân đang nghiện ma túy hoặc rượu cần được đưa đến các chương trình điều trị phù hợp.

#### *Khi nào điều trị*

Nếu quyết định điều trị HCV, cần lưu ý tới tình trạng miễn dịch và phác đồ bệnh nhân đang sử dụng. Một số kế hoạch sau có thể áp dụng:

#### **Bệnh nhân không điều trị HAART**

Nếu có thể, nên điều trị HCV trước khi điều trị HIV. Lý do là tránh độc tính gan khi điều trị HAART ở bệnh nhân đồng nhiễm, giảm tác động hạn chế phục hồi miễn dịch của viêm gan C, tuân thủ tốt hơn và tránh tương tác thuốc.

Nếu CD4 trên 350/ $\mu$ l, có thể bắt đầu điều trị viêm gan C. Còn chưa rõ liệu tải lượng virus cao (> 50,000/ml) có cần thiết phải điều trị HAART hay không.

Nếu CD4 trong khoảng từ 200 đến 350/ $\mu$ l, có thể điều trị viêm gan C nếu HIV RNA dưới 5000 bản sao/ml. Nếu tải lượng cao hơn, cân nhắc điều trị HAART.

CD4 dưới 200/ $\mu$ l là chống chỉ định tương đối. Cần điều trị HAART trước. Khi CD4 tăng tốt, có thể cân nhắc điều trị interferon.

#### **Bệnh nhân đang điều trị HAART**

Khi CD4 trên 350/ $\mu$ l và bệnh nhân đang điều trị HAART ổn định, VL dưới ngưỡng phát hiện, có thể điều trị viêm gan.

Nếu CD4 trong khoảng từ 200 đến 350/ $\mu$ l và VL duy trì ổn định dưới ngưỡng phát hiện, quyết định điều trị hay không phụ thuộc toàn trạng (cân nhắc mức độ nặng của viêm gan, kiểu gen của HCV và tình trạng HIV).

CD4 dưới 200/ $\mu$ l là chống chỉ định tương đối. Vấn đề là cân nhắc nguy cơ khi điều trị interferon (đáp ứng có thể kém hơn và làm giảm CD4 do tác động của interferon).

Nếu cần thiết, thay đổi phác đồ ARV vài tuần trước khi bắt đầu điều trị viêm gan C. ddI bị chống chỉ định khi điều trị viêm gan C (do dẫn tới viêm tụy, độc tính ty thể và mất bù của gan). AZT và d4T cũng cần tránh để giảm độc tính (AZT: thiếu máu và giảm bạch cầu, d4T: độc ty thể). Trước khi thay đổi HAART, cần đảm bảo duy trì thành công của điều trị HIV.

Trong các ca này, chỉ nên điều trị HCV nếu toàn trạng ổn định, tức là ức chế tốt virus, và các tác dụng phụ đã được điều trị.

### *Thực hành điều trị*

Phối hợp PEG-interferon và ribavirin trong 48 tuần là phác đồ tiêu chuẩn (Rockstroh 2004, Alberti 2005). Tuy nhiên, độ dài tiêu chuẩn 48 tuần phải được cân chỉnh tùy theo kiểu gen và tốc độ đáp ứng virus (Soriano 2007).

Có 2 loại PEG-interferon hiện đang lưu hành: PEG-Intron™ và Pegasys™. PEG-Intron™ được tiêm dưới da theo liều 1.5 µg/kg. Pegasys™ được tiêm dưới da theo liều cố định 180 µg. Cả 2 thuốc đều được tiêm một lần mỗi tuần và cần được bảo quản lạnh.

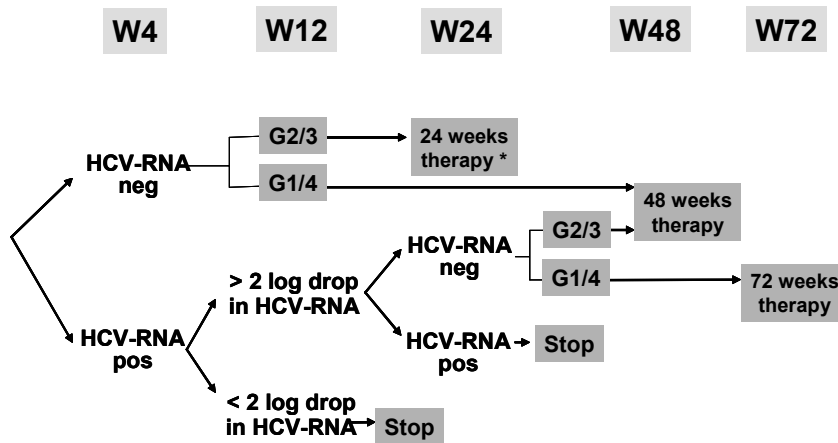
Liều ribavirin phụ thuộc cân nặng: bệnh nhân dưới 75 kg cần liều 1000 mg/ngày, bệnh nhân trên 75 kg cần liều 1200 mg/ngày bất kể kiểu gen gì. Các viên thuốc có thể được uống 1 lần trong ngày hoặc chia ra nhiều lần trong ngày.

Mọi bệnh nhân cần được theo dõi định kỳ. Lúc đầu cần theo dõi mỗi 2 tuần, sau đó ít nhất mỗi 4 tuần. Các xét nghiệm cần theo dõi là (xem Bảng 1):

- Công thức máu và transaminase mỗi 2-4 tuần
- Chức năng tuyến giáp mỗi 12 tuần (thường xuyên hơn nếu có rối loạn chức năng từ trước).
- Tình trạng miễn dịch mỗi 12 tuần
- Nồng độ lactate mỗi 4 tuần ở bệnh nhân uống đồng thời d4T

HCV RNA là chỉ số quan trọng nhất giúp đánh giá đáp ứng điều trị và cần được đo sau 4, 12 và 24 tuần để quyết định độ dài thời gian điều trị.

Thời gian điều trị phụ thuộc đáp ứng của từng người (xem Hình 1). Nếu có đáp ứng sớm (HCV RNA âm tính sau 4 tuần), có thể điều trị ngắn hơn với kiểu gen 2 và 3 (ở bệnh nhân tải lượng virus ban đầu thấp và xơ gan không đáng kể). Trong mọi trường hợp khác nếu tải lượng virus không giảm ít nhất 2 log sau 12 tuần, cần ngừng điều trị bởi sẽ không có đáp ứng (“luật ngừng 2 log”).



\* In patients with low viral load at baseline and minimal fibrosis

Hình 1. Quy trình điều trị viêm gan C (theo Soriano 2007)

### Điều trị các tác dụng phụ

Điều trị các tác dụng phụ thường là yếu tố quyết định cho thành công của điều trị (xem Bảng 2). Tỷ lệ bỏ trị cao tới 30% ở một số nghiên cứu lâm sàng trước đây có lẽ là do thiếu kinh nghiệm khi điều trị phối hợp. Điều trị đúng các tác dụng phụ dẫn tới tỷ lệ thành công cao hơn. Nên chỉ rõ cho bệnh nhân rằng các tác dụng phụ thường phục hồi được sau khi ngừng điều trị.

Cần tư vấn kỹ về các tác dụng phụ cho bệnh nhân trước khi điều trị. Ba vấn đề chính cần lưu ý là:

Gần như mọi bệnh nhân đều có các triệu chứng kiểu cúm và mệt mỏi khi bắt đầu điều trị. Mức độ nặng của triệu chứng không thể dự đoán được, do đó điều trị cần khởi đầu vào những ngày không phải ngày nghỉ hay ngày lễ. Bác sỹ điều trị phải luôn sẵn sàng trong những ngày đầu điều trị. Ngoài ra, cần kê paracetamol (liều tùy từng người, liều duy nhất 1000 mg). Triệu chứng thường tiến bộ trong vòng 2-4 tuần đầu. Phần lớn các bệnh nhân dung nạp tốt và có thể tiếp tục các hoạt động hàng ngày của họ. Tuy nhiên, trong thời gian đầu điều trị, bệnh nhân có thể không làm việc được trong vài ngày. Trong một số ca hiếm, tác dụng phụ trầm trọng đến mức bệnh nhân không thể làm việc được trong suốt thời gian điều trị. Điều này cũng cần phải được thảo luận với bệnh nhân từ trước.

Ribavirin gây thiếu máu tan máu ở 20% bệnh nhân. Có thể điều trị tác dụng phụ này bằng epoetin alfa. Liều dùng cũng khác nhau: thường dùng khoảng 100 IE/kg cân nặng tiêm dưới da tuần 3 lần, tuy nhiên liều 40.000 IE tuần 1 lần cũng cải thiện đáng kể thiếu máu do ribavirin (Sulkowski 2005). Ngoài ra, giảm liều ribavirin một nửa (khi hemoglobin dưới 10

g/dl) hoặc ngừng ribavirin (khi hemoglobin dưới 8,5 g/dl) cũng là lựa chọn có thể áp dụng. Tuy nhiên, giảm liều chỉ nên áp dụng khi epoetin không có hiệu quả. Các nghiên cứu gần đây cho thấy sử dụng liều ribavirin hợp lý đưa đến đáp ứng điều trị tốt hơn. Liều acid folic 5 mg/ngày được khuyến cáo để giảm độc tính với hệ tạo máu.

Điều trị các yếu tố kích thích tế bào hạt (G-CSF) có thể giảm bớt tác dụng hạ bạch cầu của interferon. Tuy nhiên kinh nghiệm điều trị trên lâm sàng còn hạn chế. Với thuốc này, liều interferon có thể được duy trì trong trường hợp hạ bạch cầu nặng (bạch cầu trung tính dưới 500 / $\mu$ l). Liều G-CSF cần dùng tùy từng bệnh nhân. Trong đa số các ca, có thể dùng liều thấp do bản thân quá trình tạo máu không bị ảnh hưởng (ví dụ Filgrastim 30 Mio IE hàng tuần).

Đánh giá tác dụng phụ tâm thần cần được tiến hành mỗi lần khám. Quan sát của những người khác, ví dụ thành viên gia đình, cũng rất có ích. Trầm cảm mức độ nhẹ khi điều trị interferon có thể điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm dung nạp tốt (ví dụ paroxetin 20 mg/ngày).

Trong những trường hợp có tiền sử trầm cảm, có thể tính đến điều trị dự phòng bằng paroxetin. Cần ngừng điều trị ngay khi có biểu hiện trầm cảm nặng hoặc có ý tưởng tự sát.

Hiện tượng sút cân có thể điều trị bằng chế độ ăn. Cần đảm bảo duy trì chế độ ăn theo nhu cầu của bệnh nhân (ví dụ ở những bệnh nhân nghiện ma túy). Sút cân còn có thể là biểu hiện rối loạn phân bố mỡ, do đó cần chọn các dẫn chất nucleoside ít có nguy cơ gây rối loạn mỡ.

Rối loạn chức năng tuyến giáp có thể xuất hiện trong khi điều trị interferon (xem trên), nhưng không nhất thiết phải dùng điều trị. Ở phần lớn các ca bệnh, đầu tiên có biểu hiện cường giáp, sau đó có thể tiến triển thành suy giáp nếu điều trị kéo dài. Biểu hiện cường giáp rõ đến mức khiến hầu hết các bác sỹ phải ngừng điều trị. Nếu ngừng điều trị kịp thời thì tiên lượng sẽ rất tốt. Nếu tiếp tục điều trị interferon, biểu hiện suy giáp sẽ không phục hồi và sẽ cần điều trị hormone thay thế cả đời. Nếu bệnh nhân có suy giáp từ trước, có thể tiếp tục điều trị interferon cùng với điều trị bổ sung levothyroxine.

Bảng 2: Các tác dụng phụ quan trọng của PEG-interferon/Ribavirin

Tác dụng phụ	Điều trị
<b>Interferon</b>	
Các triệu chứng kiểu cúm	Paracetamol
Giảm bạch cầu, tiểu cầu	Giảm liều IFN, G-CSF
Các triệu chứng tâm thần	Chống trầm cảm, ngừng IFN
Sút cân	Dinh dưỡng
Hiện tượng tự miễn	Ngừng IFN
<b>Ribavirin</b>	
Tan máu	Folic acid, Erythropoetin, giảm liều Ribavirin



Các khuyến cáo điều trị luôn thay đổi. Do đó nên liên hệ các trung tâm điều trị có kinh nghiệm nếu cần tư vấn.

Do tính phức tạp của đồng nhiễm HIV/HCV, bệnh nhân nên được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng nếu có thể.

### **Viêm gan C cấp tính**

Trong những năm gần đây, số lượng các ca viêm gan C cấp tính tăng liên tục ở nam giới đồng tính luyến ái. Các bệnh nhân đó đều có tiếp xúc nguy cơ cao (ví dụ dùng đồ chơi tình dục...). Do kháng thể HCV chỉ xuất hiện sau một thời gian khá dài kể từ khi nhiễm virus, chẩn đoán viêm gan C cấp đều dựa vào tiền sử, tăng men gan và HCV RNA dương tính.

Hiện chưa rõ phương pháp tốt nhất để điều trị viêm gan C cấp. Các dữ liệu có được cho tới nay đều cho thấy tỷ lệ đáp ứng có cải thiện ở mức 60% (tới 80% ở kiểu gen 2/3) nếu điều trị sớm (Vogel 2005). Các dữ liệu đó ủng hộ điều trị sớm ngay cả khi đồng nhiễm HIV. Tuy nhiên, thải loại tự nhiên sau nhiễm virus cấp có thể tốt hơn so với người ta vẫn nghĩ trước đây. Cách tiếp cận sau có lẽ là hợp lý: nếu viêm gan C cấp có triệu chứng (đặc biệt là vàng da), theo dõi bệnh nhân trong 12 tuần xem có thải loại virus tự nhiên hay không; nếu viêm gan không triệu chứng, cần điều trị ngay. Chúng tôi thường điều trị trong 24 tuần bằng peg-interferon đơn thuần nếu kiểu gen 2+3, peg-interferon phối hợp ribavirin nếu kiểu gen 1+4. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa biết chiến lược tối ưu là gì. Nếu được thì mời bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng.

### **Đồng nhiễm HIV và HBV**

#### **Giới thiệu**

Viêm gan B là một trong những mầm bệnh hay gặp nhất trên thế giới. Tới 95% số người nhiễm HIV đã từng nhiễm viêm gan B và 10-15% mắc viêm gan B mạn tính, và con số thống kê thay đổi tùy từng vùng địa lý và nhóm nguy cơ. Ước tính có khoảng 100.000 bệnh nhân HIV ở Mỹ mắc viêm gan B mạn tính. Đường tình dục là đường lây hay gặp nhất. Khả năng lây qua đường máu cao hơn so với HIV: sau 1 lần bị kim đâm có dính máu nhiễm HBV, khả năng nhiễm virus là 30% (HCV là khoảng 2-8% và HIV khoảng 0,3%). Nhiễm HBV tiên phát dẫn tới viêm gan mạn tính ở 2-5% số người lớn có miễn dịch toàn vẹn, trong khi đó khả năng mạn tính ở bệnh nhân HIV cao gấp 5 lần. Lý do là HIV ức chế miễn dịch, trong khi các yếu tố của virus như mức độ virus huyết và kiểu gen lại không liên quan nhiều. Viêm gan B và HIV có một số đặc điểm chung, mặc dù viêm gan B là một virus DNA chuỗi kép. Sau khi xâm nhập tế bào gan, DNA của virus được tích hợp vào bộ gen của tế bào vật chủ. RNA của

virus được dịch mã bằng men sao chép ngược của HBV để tạo ra DNA mới và protein của virus. Sự sao chép ngược có thể bị ức chế bởi các thuốc ức chế men sao chép ngược loại nucleoside hoặc nucleotide. Sự tích hợp của virus vào gen (tế bào gan và CD4) của vật chủ khiến không thể loại bỏ được virus.

Chẩn đoán HBV ở bệnh nhân HIV cũng tương tự như ở bệnh nhân không nhiễm HIV. Bảng 1 tổng kết cách phiên giải các kết quả huyết thanh. Sàng lọc HBV ở bệnh nhân nhiễm HIV thường bắt đầu bằng HBsAg, anti-HBs và anti-HBc. Nếu HBsAg (+), cần xét nghiệm HBeAg, anti-HBe và HBV DNA. Còn có tranh cãi về nhiễm trùng “ẩn” (occult) do “trốn tránh” miễn dịch, có nghĩa là bệnh nhân không có HBsAg nhưng HBV DNA (+). Các nghiên cứu gần đây không tìm thấy bằng chứng của các nhiễm virus “ẩn” này và tỷ lệ và tác động của hiện tượng này vẫn còn chưa rõ.

**Bảng 1: Phiên giải kết quả xét nghiệm huyết thanh HBV**

Phiên giải	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Chưa bao giờ tiếp xúc với HBV	-	-	-	-	-	-
Nhiễm virus cấp tính	+	-	+ (IgM)	+	-	+
Nhiễm virus từ trước và đã có miễn dịch	-	+	+ (IgG)	-	+	-
Viêm gan B mạn	+	-	+ (IgG)	+	-	+
Nhiễm virus “ẩn” <sup>1</sup>	-	-	+ (IgG)	-	-	+
Đột biến tiền nhân	+	-	+ (IgG)	-	+	+
Người lành mang virus	+	-	+ (IgG)	-	+	-
Miễn dịch sau tiêm chủng	-	+	-	-	-	-

<sup>1</sup> Còn tranh cãi.

Nói chung, bệnh nhân viêm gan B mạn tính cần được sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan mỗi 6-12 tháng. Alpha fetoprotein huyết thanh và siêu âm gan là các xét nghiệm cần làm. Khuyến cáo này không phụ thuộc tình trạng xơ gan do 10-30% số bệnh nhân ung thư không có xơ gan từ trước.

### **Diễn biến của viêm gan B ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV**

Ở bệnh nhân HIV, viêm gan B mạn tính có một diễn biến không thuận lợi khi so với bệnh nhân chỉ nhiễm HBV và nguy cơ tử vong do bệnh gan cao hơn rõ rệt (khoảng 15 lần). Khi tử vong do HIV giảm thì tử vong do bệnh gan lại tăng lên (Thio 2002, Konopnicki 2005). Ngoài việc làm tăng tỷ lệ tử vong, đồng nhiễm HIV còn thúc đẩy tiến triển của viêm gan B và tăng

nguy cơ xơ gan. Mặc dù có bệnh cảnh tồi như vậy, ban đầu diễn biến lâm sàng của viêm gan B ở bệnh nhân HIV(+) lại nhẹ và lành tính hơn cho dù mức độ nhân bản của virus tăng. Điều này có vẻ vô lý nhưng có thể giải thích được bằng hiện tượng suy giảm miễn dịch tế bào, dẫn tới tăng nhân bản virus đồng thời làm giảm phá hủy tế bào gan. Vì vậy, transaminase ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV/HIV thường chỉ tăng nhẹ. Ngược lại, HBV DNA lại cao hơn so với bệnh nhân miễn dịch toàn vẹn. Cho dù phản ứng viêm ít hơn, xơ gan lại thường gặp hơn. Hiện tượng này cũng đã được mô tả ở quần thể bệnh nhân suy giảm miễn dịch do các căn nguyên khác (ví dụ ghép tạng...)

Có một tương quan trực tiếp giữa mức độ suy giảm miễn dịch và khả năng kiểm soát sự nhân bản của HBV: thậm chí ở những ca viêm gan đã khỏi (anti-HBe dương tính, HBV DNA âm tính), hiện tượng suy giảm miễn dịch có thể làm HBV tái hoạt động. Một số ca tái hoạt động của viêm gan B đã được mô tả sau khi có phục hồi miễn dịch do HAART.

Ngược lại với diễn biến không thuận lợi của viêm gan B, diễn biến của HIV lại không bị ảnh hưởng bởi đồng nhiễm viêm gan. Tuy nhiên, các độc tính gan do HAART cũng tăng hơn 3 lần ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Liệu tiên lượng của bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV có thay đổi do HAART và các biện pháp điều trị HBV hay không thì còn chưa rõ. Tỷ lệ tử vong do HBV có vẻ giảm đi nếu HBV được kiểm soát tốt (ví dụ French GERMIVIC-cohort).

### **Dự phòng**

Mọi bệnh nhân HIV chưa nhiễm HBV (huyết thanh âm tính) nên được tiêm chủng. Tuy nhiên, vaccin có thể kém hiệu quả hơn do suy giảm miễn dịch. Khoảng 30% số bệnh nhân HIV không đáp ứng với vaccin (chỉ 2,5% bệnh nhân miễn dịch toàn vẹn có hiện tượng này). Hiện tượng này đặc biệt đúng ở bệnh nhân có CD4 dưới 500/ $\mu$ l khi tỷ lệ đáp ứng chỉ 33%. Do đó, liều vaccin thông thường có thể áp dụng cho bệnh nhân có CD4 > 500/ $\mu$ l (20  $\mu$ g vào các tháng 0, 1, và 12), trong khi ở bệnh nhân có CD4 dưới 500/ $\mu$ l cần liệu trình tăng cường (20  $\mu$ g vào các tháng 0, 1, 2, và liều cuối cùng khoảng giữa tháng 6 và 12). Trong trường hợp không đáp ứng (kiểm tra 12 tuần sau mỗi chu kỳ tiêm), cần lặp lại liệu trình vaccin với liều gấp đôi trong 4 bước (40  $\mu$ g vào các tháng 0, 1, 2, và 6-12). Các bệnh nhân có CD4 dưới 200/ $\mu$ l và chưa điều trị HAART cần được điều trị HAART trước rồi mới tiêm phòng HBV.

Mất miễn dịch bảo vệ xuất hiện ở 30% số bệnh nhân mỗi năm sau khi đã chuyển đảo huyết thanh. Do đó, cần định lượng nồng độ anti-HBs hàng năm và cần tiêm liều nhắc lại khi anti-HBs dưới 100 IU/l. Bệnh nhân HIV nếu chưa có miễn dịch chống lại HBV cần được sàng lọc hàng năm để phát hiện tình trạng mới nhiễm virus. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV và có

huyết thanh viêm gan A âm tính cần được tiêm vaccin viêm gan A (tháng 0 và 6) do tỷ lệ viêm gan A ác tính tăng. Bệnh nhân có nguy cơ mắc cả 2 loại virus viêm gan A và B cần được tiêm vaccin kép (tháng 0, 1 và 6).

Sau khi được tiêm chủng, bệnh nhân cần được tư vấn về các cách phòng lây nhiễm và lây truyền các loại virus khác như viêm gan C (tình dục an toàn, tránh dùng chung kim tiêm...). Họ cần được giáo dục về các chiến lược phòng tránh sự tiến triển của bệnh gan như tránh uống rượu bia, hút thuốc lá (còn tranh cãi), hoặc các thuốc thảo dược (rất nhiều thuốc độc với gan). Việc sử dụng các thuốc gây độc gan (ví dụ thuốc lao) cần được tiến hành cẩn trọng.

Trẻ sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ viêm gan B mạn tính cần được tiêm globulin miễn dịch chống viêm gan B và tiêm chủng chủ động.

### **Điều trị**

Điều trị viêm gan B ở bệnh nhân đồng nhiễm là phức tạp bởi tình trạng suy giảm miễn dịch. Do HBV tồn tại trong tế bào nhiễm ngay cả sau khi đã điều trị thành công, việc loại bỏ hoàn toàn HBV là không thể với các biện pháp điều trị hiện tại. Tương tự như vậy, hình thành kháng thể bảo vệ anti-HBs và mất HBsAg là rất khó đạt được. Mục tiêu của điều trị cho tới nay vẫn là chuyển đảo huyết thanh từ HBeAg sang anti-HBe, ức chế hoàn toàn HBV DNA, men gan về bình thường, cải thiện mô học của gan và phòng ung thư biểu mô tế bào gan. Lợi ích khác của điều trị HBV là giảm nguy cơ lây truyền bệnh và giảm nguy cơ độc gan do HAART.

#### *Các thuốc có tác dụng kháng HBV*

HBV có thể được điều trị bằng dẫn chất nucleoside, nucleotide và interferon (xem Bảng 2). Một số nucleos(t)ide cũng tác dụng với cả HIV. Do đó, trong đa số trường hợp thuốc HBV cũng nằm trong thành phần của phác đồ điều trị HIV, trừ phi bệnh nhân chưa cần điều trị HAART. 3TC, FTC, tenofovir và có lẽ entecavir đều có tác dụng với cả HIV và HBV. Adefovir và telbivudin chỉ tác dụng với HBV. Interferon gần như không quan trọng trong đồng nhiễm HBV/HIV cho dù ở bệnh nhân HBV đơn thuần, thuốc được coi là điều trị tiêu chuẩn.

Độ mạnh kháng virus được xếp hạng như sau (dựa vào mức giảm nhân bản HBV sau 1 năm): entecavir > telbivudin > tenofovir > 3TC > adefovir > FTC. Entecavir giảm nhân bản HBV khoảng 7 log, tenofovir khoảng 6 log, 3TC 5 log, và FTC 3 log. Các hướng dẫn điều trị hiện

nay chưa tính đến sự khác biệt đó. Người ta chưa rõ liệu sự khác biệt đó có ý nghĩa gì trên lâm sàng hay không.

Kháng thuốc là một vấn đề đáng lo ngại. Điều trị 3TC đơn thuần sẽ chọn lọc đột biến ở YMDD-motif của gen polymerase ở 20% bệnh nhân mỗi năm (quá trình sinh HBeAg có thể dừng lại tương tự như đột biến tiền nhân). Có thể có kháng chéo giữa 3TC, FTC, entecavir và telbivudin, và tăng liều có thể giải quyết được một phần (ví dụ liều entecavir cần cao hơn nếu bệnh nhân đã điều trị 3TC trong quá khứ). Adefovir và tenofovir là các dẫn chất nucleotide với cơ chế kháng thuốc riêng nên vẫn còn hiệu quả sau khi các dẫn chất nucleoside khác đã thất bại. Tenofovir còn có tác dụng ngay cả khi adefovir đã thất bại.

Từ những bài học của HIV và tỷ lệ kháng lamivudine rất cao của HBV, việc phối hợp ít nhất 2 thuốc có lẽ quan trọng để tránh kháng thuốc. Các báo cáo ca bệnh chưa thấy đột biến xuất hiện nếu phối hợp một nucleoside và một nucleotide. Tuy vậy, chưa có bằng chứng khẳng định cách phối hợp này. Hiện nay, nếu có thể thì phối hợp một dẫn chất nucleoside và một dẫn chất nucleotide sẽ tốt hơn đơn trị liệu.

Thời gian điều trị bao nhiêu là tối ưu hiện chưa rõ. Do không thể loại bỏ hoàn toàn virus, có lẽ phải chấp nhận điều trị ức chế cả đời tương tự như HIV. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV cũng cần điều trị HIV liên tục nên các thuốc có tác dụng với HBV sẽ được kết hợp vào HAART.

Bệnh cảnh lâm sàng viêm gan cấp có thể xảy ra nếu ngừng điều trị HBV. Thậm chí suy gan dẫn đến tử vong cũng có thể xảy ra. Mọi ngắt đoạn điều trị phải được cân nhắc kỹ ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV/HIV. Khi thuốc đã không còn hiệu quả thì có thể ngừng mà không cần lưu ý gì đặc biệt. Hiện tượng suy sụp về lâm sàng sẽ không xảy ra.

Bệnh nhân suy thận cần chỉnh liều các dẫn chất nucleos(t)ide.

Interferon có thể là lựa chọn hàng đầu cho một nhóm bệnh nhân nhất định. Đó là các bệnh nhân không cần điều trị HAART và có các yếu tố dự báo đáp ứng tốt với interferon: CD4 cao, HBeAg dương tính, ALT tăng, HBV DNA thấp. Điều trị interferon bị hạn chế bởi độc tính (xem thêm chương viêm gan C và chương Thuốc). Chống chỉ định interferon ở những bệnh nhân bệnh gan mất bù. Ở bệnh nhân có bệnh gan nặng, cần sử dụng rất thận trọng.

Cuối cùng thì ghép gan vẫn là một lựa chọn cho các bệnh nhân xơ gan và/hoặc ung thư biểu mô tế bào gan.

**Bảng 2: Các thuốc điều trị viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV.**

Thuốc	Liều	Thời gian điều trị
Adefovir	10 mg mỗi ngày	Tối thiểu 12 tháng, có lẽ cả đời
Emtricitabine	200 mg mỗi ngày	Chưa xác định
Entecavir	0.5 mg, nếu chưa bao giờ điều trị 3TC, 1.0 mg, nếu đã từng điều trị 3TC	Chưa xác định
Lamivudine	300 mg mỗi ngày <sup>1</sup>	Tối thiểu 12 tháng ở bệnh nhân HBeAg (+) và 6 tháng sau khi HBeAg chuyển đảo Vô hạn định ở bệnh nhân HBeAg âm tính
Telbivudine <sup>2</sup>	600 mg/ngày	Chưa xác định
Tenofovir	300 mg mỗi ngày	Chưa xác định
Interferon- $\alpha$	5 MU /ngày hoặc 10 MU 3 ngày/tuần	4-6 tháng ở bệnh nhân HBeAg (+) 12 tháng ở bệnh nhân HBeAg (-)
PEG-Interferon	Pegasys <sup>TM</sup> 180 $\mu$ g tuần 1 lần PEG-Intron <sup>TM</sup> 1.5 $\mu$ g/kg tuần 1 lần	Chỉ Pegasys <sup>TM</sup> được cấp phép ở bệnh nhân HBV đơn thuần. Thời gian điều trị là 12 tháng.

1: Zeffix (3TC) liều thấp hơn không được dùng trong đồng nhiễm HIV/HBV

2: Telbivudin đã được cấp phép ở Mỹ từ 10/2006, đang chờ cấp phép ở châu Âu

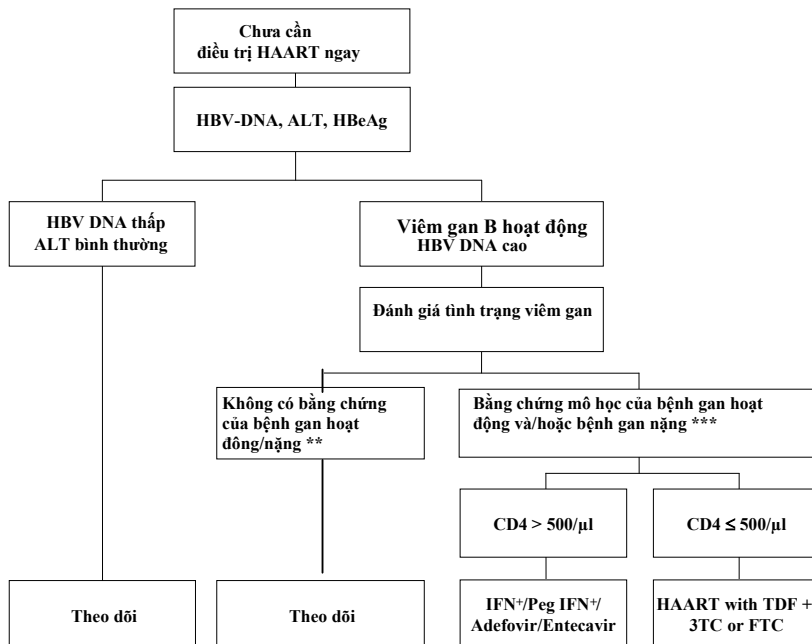
### Hướng dẫn điều trị

Về nguyên tắc, do đồng nhiễm gây tăng tỷ lệ tử vong và thúc đẩy tiến triển của bệnh, cần xem xét chỉ định điều trị cho mọi bệnh nhân. Nên điều trị nếu (Alberti 2005, Soriano 2005, Brook 2005):

- ALT liên tục > 2 lần bình thường (ALT trước điều trị cao thì đáp ứng với interferon và lamivudine càng tốt);
- HBeAg dương tính;
- HBV DNA > 20,000 IU/mL, nếu HBeAg(+); > 2,000 IU/mL, nếu HBeAg(-) (ngưỡng tối ưu chưa rõ, 20,000 IU tương đương  $10^5$  bản sao/ml tùy loại xét nghiệm)
- Phản ứng viêm hoặc xơ gan rõ trên tiêu bản sinh thiết.

Hiện nay, chỉ định điều trị HBV dựa trên các chỉ số sinh hóa. Để đánh giá độ xơ gan một số phương pháp không xâm nhập đã được đưa ra. Fibroscan<sup>TM</sup> đang được lưu tâm đặc biệt. Kỹ thuật này (đo độ đàn hồi) xác định mức độ cứng của gan và lập tương quan với mức độ xơ hóa. Trong tương lai đánh giá độ xơ hóa gan sẽ trở nên quan trọng hơn, còn vai trò của sinh thiết gan có lẽ sẽ giảm đi. Sinh thiết đặc biệt cần làm ở những bệnh nhân người lành mang virus (HBsAg dương tính nhưng không có biểu hiện virus nhân bản). Có nhiều hệ thống phân loại mô học đang được sử dụng. Ở châu Âu, bảng điểm METAVIR được dùng nhiều nhất.

Bảng điểm này phân chia 5 giai đoạn của xơ gan (0=không xơ, 1= xơ khoảng cửa chưa vách hóa, 2= một số vách, 3= nhiều vách nhưng chưa xơ nặng, 4= xơ nặng). Hoạt động viêm ở gan được phân giai đoạn theo mức độ nặng của các tổn thương viêm hoại tử (A0= không phản ứng viêm, A1= phản ứng nhẹ, A2= phản ứng trung bình, A3= phản ứng mạnh). Khuyến cáo điều trị sau đây có thể áp dụng được, nhưng cần khẳng định bằng các nghiên cứu sâu hơn (hình 1 và 2). Cần lưu ý yếu tố HIV, theo đó, 3TC, FTC, tenofovir và entecavir (xem dưới) do cũng có tác dụng với cả HIV nên cần được kết hợp với các thuốc điều trị HIV khác để đảm bảo phác đồ HAART đầy đủ. Ngoài ra, adefovir và telbivudin do không tác dụng với HIV nên không được coi là một thành phần của HAART.



Hình 1: Điều trị bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV khi chưa có chỉ định HAART (theo Alberti 2005)

\* HBV-DNA > 20,000 IU/ml ở bệnh nhân HBeAg(+); > 2,000 IU/ml ở bệnh nhân HBeAg(-)

\*\* Metavir < A2 và/hoặc < F2; \*\*\*Metavir ≥ A2 và/hoặc F2 (xem phần diễn giải ở trên)

+ IFN và Peg-IFN được ưa chuộng ở bệnh nhân HBeAg dương tính

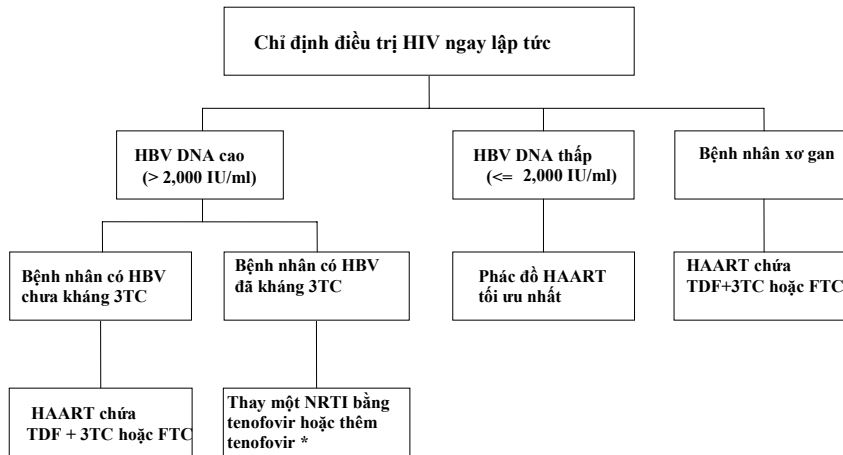
Theo dõi bao gồm: transaminases mỗi 3 tháng, INR/HBV-DNA mỗi 6 tháng

Điểm cần chú ý chính ở đây là HAART:

- Nếu không cần điều trị HAART, dùng các thuốc không có tác dụng với HIV là lựa chọn tốt nhất (ví dụ adefovir, telbivudin hoặc IFN- $\alpha$ ; xem hình 1). Cần tránh lamivudine, emtricitabine, và tenofovir. Điều ngạc nhiên là gần đây người ta đã chứng minh entecavir cũng có tác dụng một phần với HIV. Việc này thậm chí còn dẫn tới chọn lọc đột biến M184V

(McMahon 2007). Do đó cần tránh entecavir ở bệnh nhân HIV không có chỉ định điều trị HAART.

- Nếu bệnh nhân đang điều trị HAART hoặc cần điều trị HAART do CD4 thấp, cần dùng các thuốc có tác dụng với cả HBV và HIV trong phác đồ HAART (xem hình 2). Ở bệnh nhân chưa bao giờ điều trị HAART, phối hợp FTC (hoặc 3TC) và tenofovir là hợp lý.



Hình 2: Khuyến cáo điều trị bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV có chỉ định HAART (theo Alberti 2005)

\* Nếu tương thích với điều trị HIV. Theo một cách khác, có thể thêm một thuốc không có tác dụng với HIV (tốt nhất là entecavir)

Tăng men gan thoáng qua – thường mức độ vừa và khỏi nhanh – có thể thấy sau khi bắt đầu điều trị HBV. Hiện tượng này do phục hồi miễn dịch gây tăng phản ứng viêm. Trong trường hợp tăng transaminase cao và/hoặc kéo dài, cần tìm các giải thích khác (ví dụ HBV tăng nhân bản, HBV kháng thuốc, toan lactic, độc tính gan do ARV, bội nhiễm một virus viêm gan khác không phải viêm gan B).

ALT trở về bình thường và giảm đáng kể HBV DNA là kết quả thường gặp ở đa số các ca điều trị thuốc kháng HBV. Nồng độ ALT không tương xứng với phản ứng viêm ở gan và chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố khác như độc tính gan của HAART và các thuốc khác, uống rượu và phục hồi miễn dịch. Do đó, giá trị của ALT trong theo dõi điều trị là hạn chế. Chuyển đảo huyết thanh HBeAg đạt được ở 25% bệnh nhân. Mất HBsAg chỉ đạt được ở 5-10% bệnh nhân sau 1 năm điều trị IFN- $\alpha$  nhưng ít hơn ở bệnh nhân điều trị nucleoside/nucleotide. Do phần lớn các ca viêm gan B cấp kể cả ở bệnh nhân nhiễm HIV đều tự khỏi, chỉ cần điều trị hỗ trợ. Ngoài ra, dữ liệu về tình trạng này còn hiếm (ví dụ sự nguy hiểm của kháng thuốc trong trường hợp điều trị sớm mà không còn lựa chọn nào sau đó).

### Tài liệu tham khảo



## 19. Nhiễm GBV-C

*Matthias Stoll*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Gần một thế kỷ trước, nhà thần kinh học người Áo Julius Wagner von Jauregg đã thành công khi đạt được tiến bộ ở những bệnh nhân giang mai thần kinh giai đoạn muộn khi cho họ nhiễm ký sinh trùng sốt rét. Phương pháp này có vẻ xa lạ với các bác sỹ trong kỷ nguyên của kháng sinh. Tuy nhiên, vào thời điểm đó, phương pháp này là lựa chọn hiệu quả nhất và đã được trao giải Nobel y học năm 1927. Như vậy, thậm chí một mầm bệnh khi nhiễm có thể làm giảm tác hại của một số tình trạng bệnh lý.

GB virus C là một flavivirus rất giống với virus viêm gan C. Tên GB xuất phát từ các thực nghiệm lây truyền viêm gan cấp từ người cho khỉ marmoset. Tên của một trong những bệnh nhân đầu tiên có 2 chữ cái đầu là “G.B” và là một đồng nghiệp 34 tuổi của tác giả thực nghiệm (Deinhardt 1967). Sau đó, 2 virus ái tính với gan, GB virus A (GBV-A) and GB virus B (GBV-B), đã được phân lập từ những con khỉ đó. Hai nhóm nghiên cứu cùng lúc phát hiện ra GB virus C ở người mắc viêm gan vào giữa những năm 1990. Từ đó, GB virus C đã mở ra một vấn đề thảo luận là liệu diễn biến tự nhiên của HIV có thể khả quan hơn khi đồng nhiễm GB virus C hay không. Ngoài ra, do GB virus C được lần đầu phát hiện ở bệnh nhân viêm gan và do sự liên quan chặt chẽ của nó với các virus GBV-A và GBV-B, một nhóm tác giả đã gọi GBV-C là virus viêm gan G. Tên này không còn được sử dụng nữa do hiện nay người ta đã biết GBV-C không gây viêm gan cũng không làm tình trạng viêm gan sẵn có tồi đi (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Trên thực tế, GBV-C không phải là một virus ái tính với gan mà ái tính với lympho. Mặc dù đã được nghiên cứu rất kỹ, người ta chưa thấy GBV-C gây bất cứ bệnh lý nào.

Virus có 6 kiểu gen (Muerhoff 2006) và phân bố rộng khắp: khoảng 10-40% số người cho máu có kháng thể đặc hiệu kháng GBV-C và tới 5% trong số họ có virus đang nhân bản. Tạm coi virus không gây bệnh, người nhiễm không bị loại khỏi danh sách hiến máu và do đó, chẩn đoán huyết thanh GBV-C không được tiến hành thường quy. Hai dấu ấn của virus tồn tại trong huyết thanh: virus huyết (xác định bằng PCR) và kháng thể kháng vùng vỏ E2 (anti-E2) phát hiện bằng ELISA. Chỉ một trong 2 dấu ấn xuất hiện ở người nhiễm GBV-C. Trong đa số các ca, virus huyết thường thoáng qua và kết thúc bằng hiện tượng chuyển đảo huyết thanh anti-E2, gây miễn dịch với nhiễm virus mới. Tuy nhiên, miễn dịch không kéo dài suốt đời (Bảng 1). GBV-C lây qua đường máu và niêm mạc, tương tự như HIV, HBV và HCV.

## **GBV-C: một virus thân thiện hay vô hại?**

Thông báo đầu tiên về hiện tượng giảm tỷ lệ tử vong và chậm tiến triển của HIV ở bệnh nhân đồng nhiễm GBV-C là từ một nghiên cứu đơn trung tâm ở Đức năm 1998. Lúc đầu các kết quả này cũng không thu hút được nhiều sự chú ý, mặc dù chúng được các tác giả khác khẳng định lại (Toyoda 1998, Heringlake 1998). Năm 2001, hai nghiên cứu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn đã cho thấy tiên lượng tốt ở những bệnh nhân HIV có virus GBV-C trong máu (virus huyết) (Tillmann 2001, Xiang 2001). Các kết quả đó đã tạo ra một làn sóng trong giới báo chí thế giới, thậm chí một số báo đã đưa tiêu đề “một virus tuyệt vời có thể chấm dứt AIDS”. Vì thế, một số bệnh nhân đã yêu cầu các bác sĩ cho biết nguồn lây nhiễm GBV-C và muốn được tự nhiễm virus đó. Tóm lại, câu chuyện về GBV-C đã trở nên mất tính khoa học do một số báo chí. Trong nội bộ giới khoa học cũng còn nhiều tranh cãi. Những năm gần đây đã có một số nghiên cứu tập trung vào ảnh hưởng của GBV-C lên các chỉ số và tiến triển lâm sàng của HIV.

	<b>Dấu ấn:</b>	<b>Virus huyết (RNA)</b>	<b>Kháng thể Anti-E2</b>
	Phương pháp:	PCR / b-DNA	ELISA
GBV-C âm tính		âm tính	âm tính
GBV-C đang nhân bản		dương tính	âm tính
Nhiễm GBV-C trong quá khứ		âm tính	dương tính

Sự không đồng nhất của các nhóm thuần tập bệnh nhân đồng nhiễm HIV/GBV-C là vấn đề phức tạp chính về mặt phương pháp khi so sánh các nghiên cứu được công bố gần đây. Một số nghiên cứu không theo dõi dọc tình trạng virus huyết của GBV-C. Tình trạng huyết thanh GBV-C có thể thay đổi theo thời gian và sự phân biệt 3 giai đoạn của GBV-C là rất quan trọng để phân giải các kết quả nghiên cứu (xem bảng 1). Nói chung, mọi người đồng ý rằng không có sự khác biệt về diễn biến lâm sàng giữa người nhiễm HIV không nhiễm GBV-C (GBV-C âm tính) với người nhiễm HIV đã thải trừ GBV-C (anti-E2 dương tính). Tuy nhiên virus huyết (GBV-C RNA dương tính) thường kéo dài ở các ca nhiễm HIV. Bệnh nhân HIV có GBV-C RNA dương tính kéo dài thường tiến triển lâm sàng chậm hơn, tỷ lệ tử vong thấp

hơn, giảm CD4 ít hơn, mức tăng HIV RNA chậm hơn và chất lượng cuộc sống tốt hơn - khi so sánh với bệnh nhân HIV không có GBV-C lưu hành trong máu (Zhang HIV Med 2006). Tác động còn rõ rệt hơn trong các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn. Các kết quả này được khẳng định trong một số nghiên cứu sau đó (Handelsman 2006, Mosam 2007, Yirell 2007, Souza 2006, Li 2006). Các nghiên cứu tiến cứu đang được tiến hành nhưng có lẽ cần thời gian theo dõi dài (Sheng 2007).

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác với thời gian theo dõi dọc tương đối dài đã không thể tìm thấy tác động của GBV-C lên tình trạng nhiễm HIV (Sabin 1998, Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005, van der Bij 2005, Ryt-Hansen 2006). Có thể giải thích sự mâu thuẫn của các kết quả đó bằng các tác động đặc hiệu của tuổi, sự khác biệt về kiểu gen của virus, báo cáo quá mức số ca virus huyết mạn tính do bỏ theo dõi hoặc vì các lý do chưa rõ.

Một số nghiên cứu đã mô tả tác động kháng virus và miễn dịch mạnh hơn của HAART ở những bệnh nhân GBV-C RNA dương tính (Bjorkman 2007). Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không thấy điều này (Tillmann 2005). Mặc dù vậy, chưa có nghiên cứu nào thấy GBV-C có ảnh hưởng xấu tới tác động của HAART.

Do đó, để tổng kết các nghiên cứu thuần tập nói trên, có thể kết luận thận trọng rằng diễn biến thuận lợi của HIV ở bệnh nhân GBV-C RNA dương tính có lẽ chỉ ở bệnh nhân có GBV-C RNA âm bản liên tục. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng cho tới nay, phần lớn các nghiên cứu là hồi cứu và chỉ tiến hành ở một số trung tâm. Do đó, chưa thể loại bỏ hoàn toàn khả năng mối tương quan giữa GBV-C và HIV cũng một phần bị sai số do các yếu tố khác.

Một vấn đề nữa còn tranh cãi: liệu GBV-C lưu hành trong máu là một hiện tượng phụ hay là căn nguyên thực sự gây ra các kết cục khác nhau của HIV. Nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng in vitro rằng tương tác giữa GBV-C và HIV rất phức tạp.

### ***Các cơ chế gây bệnh được đưa ra: một câu hỏi nhiều câu trả lời***

Một số cơ chế điều hoà miễn dịch hoặc kháng virus có thể được kích hoạt bởi GBV-C và có lẽ đóng một vai trò tương tác với HIV: ở các tế bào máu ngoại vi nhiễm GBV-C, các thụ thể chemokine (CCR5 và CXCR4) đã giảm bộc lộ trên màng của CD4 và CD8. Cơ chế bệnh sinh của hiện tượng này là do protein E2 kích thích giải phóng RANTES từ lympho T nhờ khả năng gắn vào thụ thể CD81 (Tillmann 2002, Nattermann 2003, Xiang 2004), không phụ thuộc vào CD81 (Kaufmann 2007) hoặc theo các con đường khác (Jung 2007). Các thụ thể chemokine là đích của HIV. Do đó, giảm bộc lộ các thụ thể chemokine dẫn tới giảm nhân bản HIV. Thật ngạc nhiên là kháng thể anti-E2 còn có tác dụng ức chế nhân bản HIV in vitro

(Xiang 2006b), điều này ngược với hiện tượng chuyển đảo huyết thanh anti-E2 thúc đẩy tiến triển của HIV. Một nghiên cứu khác cho thấy một peptide chứa tiểu đơn vị NS5A với 69 amino acid (là một protein của GBV-C) có khả năng kích thích RANTES in vitro từ đó giảm nhân bản HIV (Xiang 2006a). Hiện tượng rối loạn cytokine rất phức tạp đã được mô tả ở bệnh nhân HIV in vivo, nhưng ít thấy hơn ở bệnh nhân đồng nhiễm GBV-C/HIV (Nunnari 2003). Nếu tập trung vào miễn dịch bẩm sinh, mức CD69 bình thường (Fas-ligand) có thể được bộc lộ trên tế bào NK và ít rõ ràng hơn trên các lympho bào ở bệnh nhân nhiễm HIV có virus huyết GBV-C, dẫn đến giảm (down regulation) apoptosis (Mönkemeyer 2006). Các tế bào có nhánh dạng tương bào vốn có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tế bào T chống lại mầm bệnh virus đã tăng lên ở bệnh nhân đồng nhiễm GBV-C/HIV (Bhatnagar 2007). Ngoài ra, các cơ chế trực tiếp và gián tiếp mà GBV-C và các thành phần của nó tác động lên sự nhân bản của HIV đã được mô tả. Sự không thống nhất giữa kết quả của các nhóm thuần tập có lẽ do sự khác nhau về ái tính với lympho bào của các kiểu gen GBV-C khác nhau hoặc do các yếu tố của vật chủ (Jung 2007).

### ***Làm gì với hiện tượng GBV-C trong máu của bệnh nhân HIV?***

Những mầm bệnh vi sinh có thể gây rất nhiều bệnh nguy hiểm. Virus GBV-C không gây hại cho vật chủ và có lẽ còn bảo vệ vật chủ khỏi tác động có hại của các mầm bệnh khác, phải chăng là một chuyện thêu dệt. Nhưng trước một câu chuyện thú vị về một nhiễm trùng có lợi, vẫn còn 3 câu hỏi:

1. GBV-C có lẽ đóng vai trò bệnh nguyên phức tạp chứ hiện tượng nhân bản của nó không chỉ đơn thuần là một hiện tượng thứ phát. Nếu GBV-C là căn nguyên thì theo cơ chế bệnh sinh nào?
2. Nếu chúng ta có thể xác định được cách mà GBV-C thay đổi quá trình bệnh lý của HIV, làm thế nào chúng ta chuyển kiến thức đó thành các biện pháp điều trị?
3. Nếu quá trình nhiễm virus huyết GBV-C mạn tính làm chậm lại tiến triển của HIV, liệu có lợi ích gì khi duy trì sự nhân bản GBV-C trên bệnh nhân?

Một số tác giả đồng ý với giải thích rằng GBV-C là một hiện tượng phụ của tăng CD4. GBV-C nhân bản chủ yếu trong tế bào CD4 và do đó GBV-C RNA sẽ giảm nếu CD4 giảm (van the Bij 2005). Giả thuyết này không giải thích được tại sao bệnh nhân HIV không thể gây được đáp ứng miễn dịch dịch thể đặc hiệu phụ thuộc CD4 chống lại protein vỏ E2 của GBV-C khi CD4 còn cao và khi hệ miễn dịch suy giảm thì kháng thể lại xuất hiện. Những bằng chứng đầu tiên về vai trò của GBV-C là từ các thực nghiệm in vitro trên các tế bào nuôi cấy nhiễm

cả GBV-C và HIV (Xiang 2001). Sự nhân bản của HIV ở các tế bào nuôi cấy bị giảm đi nếu tế bào đã bị nhiễm GBV-C trước nhiễm HIV, nhưng tốc độ nhân bản của HIV sẽ vẫn giữ nguyên nếu tế bào bị nhiễm GBV-C sau khi nhiễm HIV.

Câu hỏi đặt ra là liệu điều trị viêm gan C bằng interferon (cũng làm GBV-C ngừng nhân bản) có gây hại gì cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV có virus huyết GBV-C. Một nghiên cứu không thấy bất lợi nào về miễn dịch và lâm sàng sau khi điều trị interferon nhưng các kiểu gen GBV-C khác nhau có tác động khác nhau (Schwarze-Zander 2006). Hai nghiên cứu ở bệnh nhân nhiễm HIV-2 không thấy tương quan nào giữa virus huyết GBV-C và tiến triển của bệnh, chứng tỏ có vai trò của cả kiểu gen HIV (Descamps 2006). Bệnh nhân HIV có virus huyết GBV-C sản xuất interferon nội sinh nhiều hơn, và điều này giải thích một phần tác động có lợi trên diễn biến của HIV (Capobianchi 2006). Cần thêm nhiều nghiên cứu nữa để hiểu được liệu việc thải loại GBV-C trong máu khi điều trị interferon có gây tác động gì lên diễn biến của nhiễm HIV hay không. Trong khi chờ đợi, cần lưu ý tới việc tư vấn các trường hợp đồng nhiễm HIV, HCV và GBV-C. Tuy vậy, các xét nghiệm thường quy để xác định tình trạng GBV-C hiện vẫn chưa có, đồng thời độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm gần đây rất biến thiên (Souza 2006). Do đó, nhu cầu hiện nay là cần một xét nghiệm sàng lọc GBV-C, theo dõi dọc bệnh nhân, tư vấn trong khi điều trị interferon và trong các nghiên cứu đối chứng.

Lịch sử của GBV-C cũng như của HIV còn ngắn. Thông tin về cơ chế tương tác giữa HIV và GBV-C và vai trò của các yếu tố đặc hiệu của vật chủ cho chúng ta một cơ hội xem xét các con đường điều hoà của HIV. Điều này có thể giúp chúng ta phát triển những phương pháp điều trị mới ngoài HAART. Các phương pháp đó có thể sẽ rất đáng khích lệ do trong một số nghiên cứu, ích lợi của GBV-C là rõ ràng kể cả khi bệnh nhân đang điều trị HAART.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;111:1569-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8942736>
2. Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2482-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12461426>
3. Bhatnagar N, Mönkemeyer M, Hong H, Schmidt RE, Heiken H. Plasmacytoid Dendritic Cells Expressing CD40 and CD83 Are Increased in HIV-1 Patients with GBV-C Co-infection. 14<sup>th</sup> CROI, San Francisco, 2007, Abstract 928 <http://www.retroconference.org/2007/PDFs/928.pdf>
4. Bjorkman P, Flamholz L, Naucler A, Molnegren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS*. 2004;18:877-86. <http://amedeo.com/lit.php?id=15060435>
5. Bjorkman P, Flamholz L, Molnegren V, Marshall A, Guner N, Widell A. Enhanced and resumed GB virus C replication in HIV-1-infected individuals receiving HAART. *AIDS* 2007;21:1641-1643. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17630561>
6. Capobianchi MR, Lalle E, Martini F, et al. Influence of GBV-C infection on the endogenous activation of the IFN system in HIV-1 co-infected patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2006;52:3-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16914092>

## 20. HIV và Chức Năng Thận

Ansgar Rieke

Người dịch: BS. Phạm Bá Đà

Một phần tư cung lượng tim dùng để tưới máu hai thận – dù cho khối lượng của thận chỉ là 0,5% của tổng trọng lượng cơ thể. Khoảng mỗi 20 phút, có nghĩa là 70 lần trong một ngày, toàn bộ huyết tương của máu được lọc bởi các quả thận. Do vậy, các vi cầu thận chính là cơ quan đích của mọi nhiễm trùng theo đường máu. Nhiễm virút có thể gây viêm cầu thận nguyên phát, trong khi đó một phản ứng miễn dịch thì lại gây viêm cầu thận thứ phát. Nhiễm HIV, viêm gan B và C cũng như các vi khuẩn khác là những nguyên nhân điển hình của bệnh thận. Các tác nhân gây độc cho thận gây nên bệnh thận khi tác động một cách chuyên biệt vào mô kẽ và ống thận, và chúng ngày càng được gặp nhiều trong kỷ nguyên HAART.

### **Bảo vệ thận**

Do việc sử dụng thuốc kháng retrovirus kéo dài, các tác dụng phụ lâu dài trên thận có thể xảy ra. Cũng tương tự như những kinh nghiệm đối với đái tháo đường và bệnh thận-đái tháo đường, các nguyên tắc điều trị cần được đặc biệt nhấn mạnh là: điều chỉnh các trị số huyết áp xuống < 130/80 mm Hg và không hút thuốc lá. Tuy nhiên, những điều này lại chưa được đầu tư nghiên cứu một cách khoa học ở bệnh nhân HIV. Về mặt nguyên tắc, hiệu quả của việc điều chỉnh đường huyết hoặc thay đổi điều trị để tránh một hội chứng chuyển hóa là ưu việt nhất và có lẽ sẽ có những tác động có lợi lâu dài trên chức năng thận.

Trên cơ sở của các số liệu hiện hành, các biến động do virus HIV gây ra ở cầu thận và ở ống thận đã là đủ để bắt đầu/duy trì một trị liệu kháng retrovirus ở một bệnh nhân có triệu chứng, mà không phải quá đắn đo e ngại về khả năng có thể có các tác dụng phụ độc cho thận.

### **Biểu hiện lâm sàng/chẩn đoán bệnh lý thận**

Những triệu chứng chính của viêm cầu thận là protein niệu và “trụ niệu kiểu viêm thận”. Về mặt lâm sàng, cần phân biệt giữa hội chứng thận hư (mất protein), hội chứng viêm cầu thận cấp (hồng cầu niệu), viêm cầu thận cấp tiến triển nhanh (suy thận trong vòng vài ngày), protein niệu không triệu chứng hoặc đái máu và viêm cầu thận mạn. Các bệnh đó được điều trị khác nhau và cần sự phối hợp của bác sỹ niệu khoa. Bệnh thận HIV (BT-HIV) là một dạng viêm cầu thận và được chẩn đoán khi có hội chứng thận hư với phù, giảm albumin máu, tăng lipid máu và protein niệu lớn hơn 3,5 g/ngày. Tuy nhiên, ngay cả protein niệu nhẹ vẫn có thể là bệnh lý. Việc có mặt của protein niệu và hồng cầu niệu là đặc trưng bệnh của viêm cầu

thận (VCT) và, cùng với một trụ niệu kiểu viêm thận, sẽ giúp xác định chẩn đoán. Dưới kính hiển vi phân cực, một người có kinh nghiệm có thể phân định dễ dàng nguồn gốc thận (cầu thận) của các hồng cầu, dựa trên các tế bào gai biến dạng khi lọc qua vi cầu thận. Nhiều hơn 5 tế bào hình gai trên một vi trường là một dấu hiệu quan trọng của VCT. Hồng cầu niệu lượng lớn (đái máu đại thể) do tổn thương đường tiết niệu thấp (nằm phía dưới thận trong khung chậu, ví dụ u của hệ thống thu nhận nước tiểu của đường tiết niệu) có thể được loại trừ bằng siêu âm và, khi cần thiết, bằng nội soi bàng quang.

Những triệu chứng lâm sàng được xác định bởi **độ nặng của protein niệu** với mất protein và rối loạn cân bằng protein, cũng như suy giảm chức năng thận. Mức độ nghiêm trọng của phù, triệu chứng yếu mệt, giảm hoạt động, dễ nhiễm trùng, tăng lipid máu, thiếu máu, toan chuyển hóa, các vấn đề về chuyển hóa calci-phosphate, cũng như huyết khối tĩnh mạch và tăng huyết áp mới được chẩn đoán sẽ bị chi phối trong giới hạn của thời gian và cường độ suy thận.

Người ta chỉ có thể thấy **creatinine huyết thanh tăng** khi mức lọc cầu thận (MLCT) giảm xuống dưới 50%, và nó cần được nhận biết sớm bằng các phương pháp đo độ thanh thải. Do việc lấy nước tiểu 24 giờ trong 2 ngày liên là khó thực hiện nên người ta hiện dùng 3 phương pháp để đánh giá MLCT là:

Theo công thức Cockcroft và Gault:  $((140 - \text{tuổi}) \times \text{kg trọng lượng cơ thể}) / \text{creatinine huyết thanh (mg/dl)} \times 72$ ). Ở phụ nữ, kết quả được nhân với 0.85.

Công thức MDRD chính xác hơn và chỉ cần các số liệu xét nghiệm (creatinine, urea, albumin), tuổi và giới:  $\text{Độ thanh thải creatinine [MDRD]} = 170 \times \text{Crea [mg/dl]}^{-0.999} \times \text{tuổi}^{-0.176} \times (\text{urea [mg/dl]} \times 0.46)^{-0.170} \times \text{albumin [g/dl]}^{0.318}$  (ở phụ nữ:  $\times 0.762$ )

Độ thanh thải cystatin: cystatin C là một protein trọng lượng phân tử nhỏ liên tục được cơ thể tạo ra, được lọc tự do không phụ thuộc giới, trọng lượng khối cơ, tuổi và tính biến thiên trong một cá thể là nhỏ (<5%); protein này có thể được dùng làm chỉ điểm cho giá trị creatinine.

Tuy nhiên, xác định nồng độ của nó không hề rẻ. Công thức là:  $\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 78 \times 1/\text{CysC (Mg/l)} + 4$  hoặc:  $87 \times 1/\text{CsyC (mg/ml)} - 6.9$

Bệnh thận kẽ, đặc biệt là bệnh do indanavir gây nên, có thể biểu hiện như một bạch cầu niệu vô khuẩn, và cũng có thể dẫn đến mất chức năng thận.

Bạch cầu niệu cần được chẩn đoán vi sinh (cấy nước tiểu giữa dòng) để khởi trị với kháng sinh tùy thuộc theo tình trạng kháng kháng sinh. Viêm thận kẽ do vi khuẩn có thể là một lý do. Lao hệ tiết niệu cũng cần được lưu ý như một khả năng là nguyên nhân gây bạch cầu niệu vô khuẩn.

Các triệu chứng của hội chứng Fanconi do thuốc gây nên (hủy hoại ống thận do nhiễm độc) là đường niệu + phosphate niệu với đường máu bình thường (hạ ngưỡng thận của glucose) + hạ phosphate máu. Bệnh nhân cảm thấy mệt và yếu, các triệu chứng thường không đặc hiệu và tăng creatinine huyết thanh đôi lúc chậm xuất hiện.

### ***Những xét nghiệm thường quy của suy thận***

Khám xét thường quy một người bị nhiễm HIV nên bao gồm các xét nghiệm tìm natri, kali, calci, phosphate (mỗi ba tháng) và creatinine (độ thanh thải creatinine). Nước tiểu cần được thử nghiệm tìm đường niệu, protein niệu, hồng cầu niệu và bạch cầu niệu mỗi ba tháng.

Nếu có một sự gia tăng đáng kể protein niệu hay creatinine huyết thanh, cần hỏi ý kiến của một chuyên gia tiết niệu học (sinh thiết thận nếu cần). Không nên phung phí thời gian trong trường hợp có hiện tượng gia tăng nhanh chóng creatinine (viêm cầu thận tiến triển nhanh?), gia tăng LDH kèm với tăng bilirubin máu và giảm tiểu cầu (hội chứng tan máu-tăng urê máu), hoặc rối loạn điện giải nghiêm trọng (đặc biệt tăng kali máu), hoặc nhiễm toan không thể kiểm soát được (tình trạng có thể xảy ra khi đang điều trị dưới dạng nhiễm toan lactic).

Một protein niệu nhẹ, không triệu chứng và không có tăng creatinine ở những bệnh nhân chưa được điều trị ARV có thể chữa được ở 1/3 số bệnh nhân đó và nên được theo dõi sát mỗi ba tháng.

Tình trạng suy giảm chức năng thận ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV nên được xem như một nhiễm HIV có triệu chứng, và có thể phải đặt vấn đề điều trị thuốc kháng retrovirus. Nên tránh sử dụng thuốc cản quang đường niệu, nhất là trong những ca suy thận, protein niệu và giảm thể tích lòng mạch (bao gồm cả xơ gan) để tránh gây ra suy thận do thuốc cản quang.

### ***Bệnh thận phối hợp với nhiễm HIV (BT-HIV)***

BT-HIV có đặc điểm là chức năng thận bị suy giảm nhanh chóng, và thường gặp ở những người Mỹ gốc Phi. Tới cuối năm 2005, đã có 56 bệnh nhân HIV được đăng ký lọc thận chu kỳ tại Đức (riêng năm 2005 đã có 9 ca lọc thận mới và 3 ca ghép thận, Quasi Kidney Report 2006). Các yếu tố nguy cơ là tổ chất di truyền (97% người Mỹ gốc Phi), giới nam và lạm dụng ma túy.

Đa số các bệnh nhân có tình trạng miễn dịch rất tồi với  $< 100$  tế bào T-CD4<sup>+</sup>/ $\mu$ l (chỉ có 20% là có trị số bình thường). Người ta đã báo cáo các ca bệnh lẻ tẻ bị suy thận đột ngột ở bệnh nhân mắc hội chứng nhiễm HIV cấp tính. Tuy nhiên, điều này có lẽ không liên quan đến tải lượng HIV và thời gian nhiễm HIV.



Protein niệu kiểu thận hư thường có biểu hiện lâm sàng khi đạt mức nhiều hơn 3,5g/ngày, nhưng cũng có thể có protein niệu mức độ nhẹ. Bệnh tiến triển nhanh và có thể dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối (cần lọc thận) trong vòng dưới 10 tháng (Szczech 2001). Huyết áp bình thường hay tăng nhẹ; siêu âm thấy kích thước thận còn nằm trong giới hạn bình thường. Dù có thâm phân máu (chạy thận nhân tạo), tỷ lệ tử vong trong thời hạn một năm là 50%; nếu có điều trị kháng retrovirus tỷ lệ này vẫn lên đến khoảng 30%.

Dấu hiệu mô bệnh học trên các sinh thiết hầu hết (70%) là một viêm cầu thận xơ hóa khu trú từng đoạn (FSGN= Focal Segmental Sclerosing GlomeruloNephritis), hình ảnh cũng thường gặp ở “tăng huyết áp ác tính” của người Mỹ gốc Phi. Tuy nhiên, những nguyên nhân khác của viêm cầu thận, như thận nhiễm amyloid cũng có thể gặp trong HIV (Daugas 2005). Những mô tả ca bệnh đơn độc với tiến trình mô học của bệnh đã xác minh lại việc nhiễm HIV trực tiếp ở màng đáy cầu thận, và cũng đã ghi nhận một hiệu quả khả quan đầy ấn tượng của HAART trên các biến đổi mô bệnh học (Winston 2001).

Kinh nghiệm về những thể FSGN khác đã cho thấy chỉ có can thiệp sớm với HAART – trước khi tổn thương cầu thận do bệnh nền gây nên chuyển thành sẹo – thì mới mong có được cơ may thành công. Cần hành động nhanh: bệnh thận HIV không phụ thuộc vào CD4 và VL, và phải được điều trị. Khi sử dụng các thuốc trong liệu pháp kháng retrovirus nên để ý đến việc đào thải thuốc qua thận (hiệu chỉnh liều). Nên dùng thêm các chất ức chế men chuyển (captopril 6,25 đến 25 mg x 2 lần/ngày, rồi sau đó đổi sang chế phẩm có hiệu lực kéo dài như là enalapril 5 mg) (xem Bảng 2). Dùng steroid là vấn đề đang còn được bàn cãi (1mg/kg/ngày trong 2 đến 11 tuần) nhưng rất được ưa chuộng ở Hoa Kỳ, đặc biệt ở những ca có diễn biến tương tự lupus (Haas 2005, Gupta 2005).

### ***Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng***

Rất nhiều loại vi khuẩn và virus có khả năng kích hoạt hay hỗ trợ một viêm cầu thận (VCT) cấp hậu nhiễm trùng hoặc các thể khác của VCT mạn. Nhiễm các virus như CMV, EBV, VZV, cúm, adenovirus, và parvovirus B19 cũng gây nên bệnh này tương tự như HIV. Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng cũng có thể xảy ra sau nhiễm giang mai hay nhiễm trùng do tụ cầu, phế cầu, legionella, salmonella, và các tác nhân gây bệnh nhiễm trùng khác. Nhiễm HIV cấp có thể gây nên suy thận.

**Viêm cầu thận màng** là một thể đặc biệt của viêm cầu thận thứ phát, nó có thể xuất hiện trong các bệnh u ác tính và viêm gan (B và C). Viêm gan C mạn có thể dẫn đến VCT tăng

sinh màng, hoặc là thông qua việc tăng cryoglobulin máu, còn có thể gây nên viêm mạch máu với tổn thương thận.

Dạng bệnh thận hay gặp nhất ở Đức là bệnh thận IgA và bệnh này có thể được phát động bởi nhiễm HIV, các nhiễm trùng hô hấp hoặc viêm gan A. VCT hậu nhiễm trùng được điều trị đặc hiệu; nhiễm trùng gây VCT cũng được điều trị cùng lúc.

Không kể đến mô bệnh học của gan, VCT phối hợp với viêm gan C cũng đã là một nguyên do để điều trị với interferon/ribavirin (cần giám sát việc hiệu chỉnh khoảng cách giữa các liều thuốc). Tuy nhiên, không nên dùng ribavarin khi độ thanh thải creatinine  $< 50$  ml/phút/1,72 m<sup>2</sup> da, do nguy cơ gây thiếu máu kéo dài. Trong trường hợp hội chứng thận hư do tăng cryoglobulin máu do viêm gan C, cần cân nhắc liều thấp duy trì của interferon hoặc các thuốc chống viêm-chống lympho bào khác.

### **Các nguyên tắc điều trị viêm cầu thận**

Bệnh nền gây nên viêm cầu thận hậu nhiễm trùng cần được chữa trước tiên, bao gồm viêm gan B, C và nhiễm HIV.

Cần quan tâm đặc biệt đến việc điều chỉnh huyết áp: các trị số đích là  $< 130/80$  mm Hg hoặc  $< 120/80$  mm Hg nếu có protein niệu. Các chất ức chế men chuyển cũng như chất đối kháng thụ thể AT-II được dùng để kiểm soát huyết áp, thường là phối hợp với lợi tiểu.

Protein niệu nên được điều trị bằng một chất ức chế ACE, cũng với liều cao, nếu cần, bắt chập huyết áp như thế nào, và nên phối hợp với chất đối kháng thụ thể AT-II khi protein niệu  $> 0,5-1$  g/ngày. Protein ăn vào nên được giảm xuống  $0,6-0,8$  g/kg/ngày (các chế độ ăn ít protein như chế độ ăn Địa Trung Hải có thể có ích).

Nên giới hạn lượng nước vào từ 1,5 đến 2 l/ngày và điều chỉnh tùy theo trọng lượng cơ thể và mức độ phù. Ép uống nước lượng lớn, hay đúng hơn là cái mà người ta gọi là “rửa” thận hoặc việc dùng các thuốc lợi tiểu mạnh phối hợp với tăng lượng nước đưa vào, không có hiệu quả gì trên chức năng thận. Không hút thuốc lá mang tầm quan trọng sống còn bởi vì nicotine làm tăng nguy cơ tiến triển của viêm cầu thận.

Tăng lipid máu nên được điều trị sau khi đã dùng các biện pháp ăn kiêng nhưng không thành công. Các chất ức chế HMG-CoA reductase là tốt nhất, miễn là chúng có thể phối hợp được với các thuốc điều trị kháng retrovirus (xem chương về tương tác thuốc). Các fibrate hay fibrate phối hợp với statin chỉ nên được sử dụng một cách thận trọng khi mà chức năng thận đã bị suy (nguy cơ tích lũy).

Không nên dùng thuốc giảm đau khi nào còn có thể chịu được, nhất là đối với các thuốc giảm đau “nhẹ”, như là ASA (acetyl salicylic acid) và paracetamol.

Khi độ thanh thải creatinine đạt đến trị số < 50 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> da, việc điều trị nên dành cho chuyên gia niệu học.

### **Điều trị tăng huyết áp**

Xin lưu ý đến các tác dụng phụ của thuốc chống tăng huyết áp. Lưu ý biểu hiện tăng kali máu khi dùng chất ức chế men chuyển; ở trị số creatinine 1,4 mg/dL thì không dùng thuốc lợi tiểu giữ kali; ở mức creatinine > 1,8 mg/dL nên dùng các thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid hay torasemid.

<b>Bảng 1: Hiệu chỉnh huyết áp</b>		
Nhóm thuốc	Tên thuốc	Liều dùng (ví dụ)
Ức chế-ACE	Lisinopril, Benazepril-HCL, Fosinopril sodium, Enalapril, vv....	Fosnorm® 5 mg (1 lần buổi sáng, tăng tới 20 mg/ngày)
Ức chế-Beta	Metoprolol, Bisoprolol	Beloc-Zok® (mite) 1x1
Đối kháng thụ thể - AT II	Valsartan, Candesatan, Telmisartan, vv....	Blopress® đầu tiên 2-4 mg/ngày, tăng tới 16 mg/ngày
Lợi tiểu	Hydrochlorothiazide + Triamterene	Dytide H® 1x1
Ức chế Ca	Amlodipine	Norvasc® 5 mg ngày 1 viên, sau > 1 tu tăng tới 2 ngày 1 nếu cần

### **Độ an toàn đối với thận của liệu pháp kháng retrovirus**

Phổ phản ứng dị ứng hoặc phản ứng tự miễn dịch ở thận không có gì khác biệt so với biểu hiện ở da hoặc các cơ quan nội tạng khác. Phản ứng có thể là dịch thể hay qua trung gian tế bào T và đều có thể dẫn đến suy thận. Phổ bao hàm từ phản ứng miễn dịch tít I (viêm thận kẽ cấp sau phơi nhiễm với thuốc) cho đến phản ứng qua trung gian tế bào T tít IV (các thể đặc biệt của viêm thận kẽ mạn tính). Do vậy, điều quan trọng là nên biết rằng chỉ một lần dùng thuốc, một loại giảm đau (ví dụ như ibuprofen), là đã có thể dẫn đến suy thận. Về mặt nguyên tắc, điều này có thể xảy ra đối với thuốc kháng retrovirus. Mỗi khi thay đổi cách điều trị cần nên kiểm tra ngay chức năng thận sau đó, lặp lại sau 14 ngày nếu có những biến đổi chức năng thận, nếu không thì cũng phải 4 tuần/lần trong năm đầu.

Suy thận cấp hoặc hoại tử ống thận cấp có thể xảy ra khi điều trị acyclovir, ganciclovir, adefovir, aminoglycoside hoặc pentamidine. Rối loạn chức năng ống thận cũng có thể gặp với ddI, d4T hoặc 3TC. Viêm thận kẽ cấp kiểu dị ứng có thể xuất hiện khi có phản ứng quá mẫn với abacavir. Với bệnh nhân điều trị atazanavir và T-20, người ta đã gặp viêm cầu thận tăng sinh màng.

Các tác dụng phụ điển hình của thuốc điều trị kháng retrovirus là:

### **Bệnh thận do indinavir**

Với liều indinavir dùng trước đây, nguy cơ tích lũy xảy ra sỏi thận có triệu chứng là trên 10%. Tác dụng phụ trên thận của thuốc có thể từ nhẹ là sỏi tinh thể đến nặng là suy thận. Các vấn đề của thận đã hiếm gặp hơn với liều tăng cường đang dùng hiện nay. Nếu chụp X quang ổ bụng thì thường không thấy được sỏi do indinavir. Tuy nhiên, nếu kết hợp với calci, sỏi sẽ cản quang và có thể bị nhầm với sỏi calci oxalate. Các sỏi urate cũng không cản quang.

Khi đánh giá tác nhân gây nên tổn thương thận, cũng nên lưu ý rằng các thuốc khác cũng gây sỏi tinh thể, và chỉ tạo nên sỏi thận khi phối hợp với indinavir (ví dụ như ampicillin, acyclovir, aspirine, ciprofloxacin, methotrexate, vitamin C, sulfonamide và còn nữa các thuốc khác dẫn đến tăng acid uric).

Từ cuối thập niên 90, người ta đã quan sát thấy được sự gia tăng creatinine khi điều trị indinavir dài ngày (Fellay 2001, Boubaker 2001). Các dấu hiệu điển hình của bệnh thận do indinavir bao gồm bạch cầu niệu vô khuẩn và một hình ảnh biến đổi về mặt siêu âm của nhu mô thận trên những quả thận vốn bình thường. Ngưng dùng indinavir dẫn đến bình thường hóa chức năng thận trong đa số các trường hợp. Cũng nên chú ý đến khả năng mắc bệnh lao ở hệ tiết niệu trong trường hợp bạch cầu niệu vô khuẩn.

### **Tác dụng phụ gây độc ống thận, hội chứng Fanconi**

Khi các chất được lọc từ cầu thận vượt quá khả năng vận chuyển của các tế bào ống tái hấp thu, chúng sẽ được tiết ra nước tiểu. Ví dụ rõ ràng nhất là ngưỡng thận của glucose (180 mg/dL). Tuy nhiên, rối loạn vận chuyển của hệ thống ống thận còn là hậu quả của các thuốc như cidofovir, tenofovir và adefovir. Hiện tượng này được gọi là hội chứng Fanconi thứ phát (do thuốc) và được phân biệt bằng rối loạn chức năng hệ thống ống thận mà không có tổn hại tới mức lọc cầu thận. Có hiện tượng tăng phosphate, amino acid và đường trong nước tiểu, trong khi phosphate trong nước tiểu giảm. Hiện tượng mất amino acid, phosphate, đường, bicarbonate và các chất vô cơ, hữu cơ khác, và nước sẽ biểu hiện trên lâm sàng dưới dạng khát nhiều, khát hoặc mệt mỏi.

Trong các báo cáo ca lâm sàng, trước hết suy thận được mô tả ở những bệnh nhân có các nguyên do khác gây thiếu năng thận, hầu hết đang được trị liệu theo phác đồ có PI tăng cường và tenofovir, cũng như là có các rối loạn thứ phát và xơ gan hoặc viêm gan. Các chuyên gia niệu học khuyên nên thận trọng khi chọn lựa thuốc điều trị kháng retrovirus ở những bệnh nhân có protein niệu, hội chứng thận hư, xơ gan, và/hoặc là rối loạn lipoprotein

máu. Nên tránh dùng những chất độc cho thận như là cidofovir, adefovir và tenofovir ở những bệnh nhân này. Về nguyên tắc, có thể điều trị NRTI và phác đồ có 2 PI tăng cường để làm “giải pháp trung tính với thận” trong một số ca riêng lẻ. Đối với những bệnh nhân có thận tốt, hiện không có bất cứ hạn chế nào. Tuy nhiên, theo dõi cẩn thận creatinine máu, protein niệu, hồng cầu niệu và phosphate huyết thanh là điều nên làm.

### **Tenofovir và thận**

Do tenofovir đang được sử dụng rộng rãi, cần lưu ý tới độc tính thận lâu dài của nó. Dựa trên 455.392 bệnh nhân năm, tỷ lệ mắc các bất thường về thận được thông báo cho Gilead từ khi thuốc được cấp phép là 29.2 sự kiện cho 100.000 bệnh nhân năm (Nelson 2006). Tuy nhiên, do công tác báo cáo không chính xác nên con số này chưa chắc đã phản ánh đúng tình trạng thực tế.

Biểu hiện thận hàng đầu khi uống tenofovir là hội chứng Fanconi (tỷ lệ mắc 22.4/100.000 bệnh nhân năm). Biểu hiện này gần như luôn đi kèm hạ phosphate máu, đường niệu (đái đường thận với đường máu bình thường) và protein niệu nhẹ. Hội chứng này xảy ra sau trung bình 7 tháng từ khi bắt đầu uống thuốc và biến mất sau 2-8 tuần ngừng thuốc (Izzedine 2004). Hạ phosphate máu đơn thuần không kèm theo đường niệu ở bệnh nhân HIV chưa thể coi là hội chứng Fanconi và có thể là do suy dinh dưỡng, thiếu vitamin D, dùng lợi tiểu hoặc rượu và không nhất thiết phải ngừng tenofovir.

Trong các nghiên cứu cấp phép cho thuốc, tỷ lệ biến chứng thận (thay đổi độ thanh thải creatinine, đường niệu, protein niệu, toan máu hạ kali) khi điều trị tenofovir không hề cao hơn so với nhóm chứng. Nếu bệnh nhân đã điều trị từ trước thì tỷ lệ gặp hạ phosphate máu là 13% sau 24 tuần (113 tuần: 22%). Con số này cao hơn so với nhóm giả dược, nhưng không liên quan tới các triệu chứng độc ống thận khác (Gallant 2004+2006). Thời gian trung bình để biến chứng thận xuất hiện là 9 tháng (Izzedine 2004). Nguy cơ tăng lên nếu phối hợp với các thuốc độc thận khác, nếu tiền sử bệnh nhân có bệnh thận hoặc suy thận, nhiễm trùng huyết, mất nước, HIV giai đoạn rất nặng hoặc tăng huyết áp mức độ nặng (Nelson 2006).

Tương tự như các NRTI khác, tenofovir được thải qua thận và cần chỉnh liều khi suy thận. Ngược lại với các báo cáo ca bệnh trước đây và thực tế rằng ritonavir làm tăng Cmax và AUC của tenofovir thêm 30%, phối hợp tenofovir với PI tăng cường là hoàn toàn có thể. Điều này cũng đã được khẳng định bởi các nghiên cứu in vitro (Izzedine 2005, Ray 2005).

Trong năm đầu điều trị tenofovir, bệnh nhân có thận tốt cần được theo dõi hàng tháng, sau đó là mỗi 3 tháng. Bệnh nhân có rối loạn chức năng thận cần được theo dõi thường xuyên hơn.

Trong trường hợp điều trị cùng với các thuốc độc thận khác hoặc các thuốc thải qua hệ thống vận chuyển của thận (aminoglycosides, amphotericin B, famciclovir, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir, IL-2), cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

### **Liều lượng thuốc kháng retrovirus trong suy thận**

Ở mỗi ca bệnh, cần lưu ý đến thông tin kỹ thuật của từng thuốc riêng biệt. Bởi vì NNRTIs và PIs hầu hết được đào thải hoàn toàn qua gan, thường chỉ cần hiệu chỉnh liều đối với NRTI, trừ phi là có kèm thêm suy gan.

Trong bối cảnh điều trị viêm gan C, nên bỏ bớt ribavarin ở những bệnh nhân suy thận (lưu ý: thiếu máu kéo dài) nếu thanh thải creatinine < 50 mL/phút/1.73 m<sup>2</sup> da. T-20 (Fuzeon™) có thể được dùng ở mức creatinine nội sinh 30 ml/phút/1.73 m<sup>2</sup> mà không cần giảm liều; chưa có số liệu nói về trường hợp suy thận nặng hơn.

<b>Bảng 2: Liều lượng thuốc kháng retrovirus trong suy thận (liều dùng ban ngày, nếu không có ghi nhận khác). TPM =Thảm phân máu</b>			
Nhóm thuốc	Liều chuẩn	CrCl (ml/ phút)	Liều trong suy thận
AZT (Retrovir®)	2 x 250 mg	> 10 < 10	2 x 250 mg 300 – 400 mg
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg hoặc 2 x 150 mg	> 50 30 – 49 < 30	Liều chuẩn 1 x 150 mg 150 mg (15 ml) vào ngày 1; sau đó 100 mg (10 ml)/ngày 50 mg (5 ml) vào ngày 1; sau đó 25 mg (2,5 ml)/ngày
AZT+3TC (Combivir®)	2 x 1 Viên.	> 50 < 50	Liều chuẩn Không khuyến cáo
ABC (Ziagen®)	2 x 300 mg	> 50 < 50	Liều chuẩn Chống chỉ định
AZT/+3TC+ ABC (Trizivir®)	2 x 1 Viên.	> 50 < 50	Liều chuẩn Không khuyến cáo
d4T (Zerit®)	2 x 40 mg (> 60 kg) 2 x 30 mg (< 60 kg)	> 50 30 - 49 < 30	Liều chuẩn Một phần hai liều chuẩn Một phần tư liều chuẩn
ddI (Videx®)	1 x 400 mg (> 60 kg) 1 x 250 mg (< 60 kg) (phối hợp với TDF không quá 1 x 250 mg)	> 60 30 - 59 10 - 29 < 10	Liều chuẩn Một phần hai liều chuẩn 1 x 150 hay 100 mg 1 x 100 hay 75 mg
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	>50 30 - 49 10 - 29 BN lọc máu	Liều chuẩn 245 mg mỗi 2 ngày 245 mg mỗi 72-96 giờ 245 mg mỗi 7 ngày sau lọc máu

FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	> 50 30 - 49 15 - 29 < 15 (kể cả lọc máu)	Liều chuẩn 200 mg mỗi 2 ngày 200 mg mỗi 72 giờ 200 mg mỗi 96 giờ
TDF (Truvada®)	1 viên/ngày	> 50 30 - 49 <30 và TPM	Liều chuẩn mỗi 24h Một viên mỗi 48h Không khuyến cáo

## Các bệnh nhiễm trùng cơ hội và suy thận

### Viêm phổi pneumocystis

Bởi do cotrimoxazole gây độc cho thận khi điều trị với liều cao, nên cần nhắc nhở cẩn thận việc dùng thuốc. Cũng nên tránh dùng pentamidine đường toàn thân ở những bệnh nhân suy thận.

	GFR bình thường	GFR >50 ml/phút	GFR 10-50 ml/phút	GFR <10 ml/phút	Điều chỉnh liều đối với HD/CAPD/cont. NET
Cotrimoxazole	960 mg 3 x 3/ngày  (tổng cộng 120 mg/kg mỗi ngày)	(100 % mỗi 12 g)	(100 % mỗi 12-24 g)	(50 % mỗi 24 g)	HD: + ½ liều sau lọc thận CAPD: không hiệu chỉnh CAVH: GFR 10-50 CVVHD: GFR < 10
Dapsone	100 mg mỗi 24 g	50-100 %	50 %	Tránh dùng	Tránh dùng
Atovaquone	750 mg mỗi 12 g	100 %**	100 %**	100 %**	HD: không hiệu chỉnh CAPD: không hiệu chỉnh* CAVH: (GFR < 10)**
Pentamidine	4 mg/kg mỗi 24g	100 %	100 % mỗi 24-36g	100 % Mỗi 48g Xem phần diễn giải	HD: (GFR < 10)*** CAPD: (GFR < 10)** CAVH: (GFR < 10)**

\* chưa có nghiên cứu thích hợp, khuyến cáo dùng liều bình thường.

\*\* chưa có nghiên cứu thích hợp, khuyến cáo dùng liều như đối với GFR < 10ml/phút.

(cont. NET = lọc thận liên tục, HD = lọc thận cách quãng, CAPD = continuous ambulant peritoneal dialysis = thẩm phân phúc mạc cơ động liên tục; CAVH = continuous arterio-venous hemofiltration = lọc máu động-tĩnh mạch liên tục, CVVHD = continuous veno-veno hemodiafiltration = lọc máu tĩnh-tĩnh mạch liên tục).

### Viêm não Toxoplasma

	GFR bình thường	GFR > 50 ml/phút	GFR 10-50ml/phút	GFR < 10 ml /phút	Điều chỉnh liều đối với HD/CAPD/cont. NET
Pyrimethamine	50-75 mg	100 %	100 %	100 %	HD: không hiệu chỉnh

	mỗi 24 g				CAPD: không hiệu chỉnh CAVH: không hiệu chỉnh
Clindamycin	150-300 mg mỗi 6 g	100 %	100 %	100 %	HD: không hiệu chỉnh CAPD: (GFR < 10)* CAVH: (GFR < 10)* CVVHD: GFR bình thường
Sulfadiazine	2 g mỗi 6 g	Tránh dùng	Tránh dùng	Tránh dùng	Tránh dùng

\*= chưa có nghiên cứu thích hợp, khuyến cáo dùng liều như đối với GFR < 10ml/phút.

(cont. NET = lọc thận liên tục, HD = lọc thận cách quãng, CAPD = continuous ambulant peritoneal dialysis = thẩm phân phúc mạc cơ động liên tục; CAVH = continuous arterio-venous hemofiltration = lọc máu động-tĩnh mạch liên tục, CVVHD = continuous veno-veno hemodiafiltration = lọc máu tĩnh-tĩnh mạch liên tục).

## Nhiễm CMV, HSV, VZV

Thuốc	GFR bình thường	GFR > 50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR < 10 ml/min	Điều chỉnh liều đối với HD/CAPD/cont. NET
Acyclovir	5-10 mg/kg mỗi 8 g	5 mg/kg mỗi 8-12 g	5 mg/kg mỗi 12-24 g	2.5 mg/kg mỗi 24 h	HD: liều sau lọc thận CAPD: GFR < 10 CAVH: 3.5 mg/kg mỗi 24 g CVVHD: 6.5-15 mg/kg mỗi 24 g
Ganciclovir	5 mg/kg mỗi 12 g	3 mg/kg mỗi 12 g nếu GFR 25-50 ml	3 mg/kg mỗi 24 h nếu GFR 10-25 ml	15 mg/kg mỗi 24 g	HD: liều sau thẩm phân CAPD: GFR < 10 CAVH: 3.5 mg/kg mỗi 24 g CVVHD: 2.5 mg/kg mỗi 24 h
Valganciclovir	900 mg mỗi 12 g	GFR 40-59 ml / phút 450 mg mỗi 12 g GFR 25-39 ml / phút 450 mg mỗi 24 g GFR 10-24 ml / phút 450 mg mỗi 48 g để bắt đầu		Không biết	Không biết
Foscavir	90 mg/kg mỗi 12 g	50-100 %	10-50 %	Tránh dùng	HD: liều sau lọc thận CAPD: 60 mg/kg mỗi 48-72 g CAVH: GFR 10-50
Cidofovir	5 mg/kg mỗi 7 ngày	100 %	0.5-2 mg/kg mỗi 7 ngày	Tránh dùng	HD: GFR 10-50 CAPD: GFR 10-50 CAVH: tránh dùng
Famciclovir	250 mg mỗi 8g uống	Mỗi 12g	Mỗi 48g	50 % mỗi 48 g	HD: liều sau lọc thận CAPD: ? CAVH: GFR 10-50

(cont. NET = lọc thận liên tục, HD = lọc thận cách quãng, CAPD = continuous ambulant peritoneal dialysis = thẩm phân phúc mạc cơ động liên tục; CAVH = continuous arterio-venous hemofiltration = lọc máu động-tĩnh mạch liên tục, CVVHD = continuous veno-veno hemodiafiltration = lọc máu tĩnh-tĩnh mạch liên tục).



## 21. Các bệnh da và niêm mạc liên quan HIV

*Helmut Schoefer, Dana L. Sachs, Falk Ochsendorf*

*Người dịch: BS. Nguyễn Quốc Thái*

### **Dẫn nhập**

Từ năm 1981, khi mà các báo cáo đầu tiên về AIDS được công bố trên y văn, các bệnh da và niêm mạc đã đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán lâm sàng suy giảm miễn dịch mắc phải. Ung thư mô liên kết [*sarcoma*] Kaposi ở nam thanh niên đồng tính là triệu chứng của AIDS (Friedman-Kien 1981, 1990). Bên cạnh đó, các nhiễm trùng cơ hội của da và khoang miệng như herpes simplex và bệnh do *Candida* đã được ghi nhận là những chỉ điểm lâm sàng của suy giảm miễn dịch mắc phải (Gottlieb 1981, Siegal 1981). Trong những năm đầu nhiễm HIV, một loạt các nhiễm trùng da hay gặp đã được ghi nhận ở các bệnh nhân do các virus, vi khuẩn, nấm, đơn bào và các ký sinh trùng cũng như nhiều biểu hiện lạ thường của các bệnh da hay gặp (Friedman-Kien 1989, Farthing 1989, Schöfer 1990, Schöfer 1991, Berger 1997).

Sự thay đổi hệ thống miễn dịch qua trung gian tế bào cho phép các vi sinh vật vốn được coi là không gây bệnh xâm nhập vào tổ chức và gây nhiễm trùng. Những nhiễm trùng cơ hội như vậy, cũng như là bất kỳ nhiễm trùng nào khác ở vật chủ suy giảm miễn dịch, đôi khi tiến triển nặng nề dẫn đến diễn biến lâm sàng đe dọa tính mạng.

Các bệnh da thường gặp nhất được ghi nhận trong một nghiên cứu tiến cứu dài kỳ trên bệnh nhân nhiễm HIV ở Khoa Da liễu, Bệnh viện Đại học Frankfurt/M tại Đức từ năm 1983 đến 2004 được tóm lược trong Bảng 1.

Sự khác biệt về tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ mới mắc bệnh da niêm mạc giữa các nước có thể được quy cho khí hậu, các bệnh lưu hành, các tiêu chuẩn vệ sinh và khả năng sẵn có các cơ sở y tế chuyên khoa và thuốc cũng như các yếu tố xã hội, kinh tế và văn hoá. Các nhóm nguy cơ đã quan sát được – đàn ông đồng tính, nghiện chích ma túy, tình dục khác giới và trẻ em – đóng một vai trò quan trọng trong tỷ lệ mới mắc và hiện mắc của các bệnh da niêm mạc liên quan HIV.

Trong số các bệnh lây truyền qua đường tình dục, bệnh hạ cam [*chancroid*] là một chỉ điểm quan trọng của sự lan tràn dịch HIV ở những vùng nhiệt đới và á nhiệt đới; trong khi đó ở châu Âu và Bắc Mỹ, nhiễm *Herpes simplex* và sự quay lại của giang mai ở những người đàn ông đồng tính luyến ái là những chỉ điểm quan trọng hơn. Từ 2003, ngày càng có thêm nhiều báo cáo về u hạt lympho hoa liễu [*lymphogranuloma venereum*], một bệnh STD do

*Chlamydia trachomatis* (L1-3) ở những người đàn ông đồng tính ở Hà Lan, Pháp và một số thành phố lớn ở Đức (Hamburg, Berlin). Người ta nghi ngờ rằng đó là do có sự thay đổi hành vi tình dục của những người đàn ông đồng tính trong vòng 5-7 năm qua. Nỗi lo sợ bị nhiễm HIV do hành vi tình dục không an toàn đã giảm xuống do bệnh nhân vẫn sống được lâu hơn, khỏe hơn khi dùng liệu pháp HAART. Ở bệnh nhân có thể có cảm giác rằng nhiễm HIV không còn là bản án tử hình vì HAART làm giảm tải lượng virus dẫn đến ít bị bệnh hơn. Bên cạnh đó, nhiều người đàn ông không biết về nguy cơ nhiễm trùng các bệnh STD khác như giang mai qua tiếp xúc miệng-sinh dục. Tỷ lệ mắc các sẩn tiền phát ở miệng đã tăng lên.

Bảng 1: Tần suất các bệnh ngoài da	Số bệnh nhân	% trong tổng số các bệnh nhân HIV
Bệnh do Candida ở miệng	636	30%
Viêm da dầu	619	28%
Khô da	600	28%
Hắc lào [ <i>Tinea</i> -nấm nông da]	502	23%
Viêm nang lông	492	23%
Giang mai (hoạt động/huyết thanh dương tính)	485	23%
Kaposi sarcoma	460	21%
Ngứa	436	20%
Sùi mào gà sinh dục	368	17%
Các nhiễm Candida khác	355	16%
Phát ban do thuốc	349	16%
Herpes simplex sinh dục	349	16%
Herpes zoster	345	16%
Lậu (hoạt động/tiền sử)	340	16%
Các nhiễm khuẩn	315	15%
U mềm lây [ <i>Mollusca contagiosa</i> ]	301	14%
Sùi (HPV)	278	13%
Herpes simplex môi miệng	214	10%
Bạch sản dạng lông ở miệng	188	9%
Rụng tóc	135	6%
Vẩy nến	117	5%
Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC)	25	1.2%
Ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)	23	1.1%
U hắc tố ác tính	9	0.4%
Tổng số bệnh nhân 1982 - 2000	2149	100%

Chú ý: Tần suất các bệnh da liệt kê ở đây phản ánh các triệu chứng lâm sàng của 2149 bệnh nhân nhiễm HIV khám bệnh da ở Bệnh viện Đại học Frankfurt từ năm 1982 đến năm 2000. Phần lớn các bệnh nhân chuyên đến đều đã biết nhiễm HIV. Số còn lại phát hiện HIV dương tính qua việc có các triệu chứng da liễu, các triệu chứng này vốn được coi là các chỉ điểm lâm sàng của suy giảm miễn dịch nặng và khiến cho phải làm xét nghiệm kháng thể HIV. Phần lớn các bệnh nhân này (75%) là ở thời kỳ trước khi có HAART (từ năm 1982 đến năm 1996). Từ năm 1996, trên 80% các bệnh nhân sống với HIV/AIDS ở Frankfurt/M. được điều trị HAART. Điều này dẫn đến sự giảm đáng kể các bệnh da cơ hội (tới 90%) và Kaposi sarcoma (tới 90%). Tần suất bệnh da tóm lược trong bảng này vẫn còn cao ở những bệnh nhân không dùng HAART hoặc còn chưa được chẩn đoán nhiễm HIV.

Ở những vùng đô thị, hiện nay giang mai hay gặp ở đàn ông đồng tính nhiều gấp 4 đến 10 lần so với năm 2000. Cho đến hôm nay, vẫn chưa thấy có sự tăng rõ rệt tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ hiện mắc giang mai ở phụ nữ châu Âu, nhưng rất có khả năng rằng dịch bùng phát ở những người đàn ông đồng tính sẽ kéo theo dịch ở những người tình dục khác giới trong một vài năm tới. Theo những dữ liệu dịch tễ học do Viện Robert Koch ở Berlin cung cấp, tỷ lệ giang mai mới mắc ở Đức (3.8/100.000 dân/năm) đã vượt số các trường hợp mới nhiễm HIV (3.2) trong năm 2006 (RKI 2006).

Ngày càng thấy rõ rằng hệ thống miễn dịch qua trung gian tế bào đang hoạt động chức năng đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ chống lại u biểu mô. Khả năng xuất hiện các ung thư biểu mô tế bào vảy, các ung thư biểu mô tế bào đáy, các u lympho, hoặc thậm chí u hắc tố ác tính đều có tương quan với thời gian bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhiễm HIV còn tồn tại. Ngày nay, bệnh nhân nhiễm HIV sống lâu hơn những bệnh nhân vào thời kỳ trước khi có HAART. Vì lý do này, những bệnh nhân này cần được theo dõi các bệnh da ác tính tiên phát như ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, u hắc tố và các u lympho da.

Tương tự như người ghép tạng bị ức chế miễn dịch kéo dài, bệnh nhân nhiễm HIV phải được khám định kỳ (6 tháng một lần) để phát hiện u hắc tố cũng như các ung thư da không phải u hắc tố, trong đó có bệnh dày sừng quang hoá (Schöfer 1998, Honda 2006). Các yếu tố như ánh sáng tử ngoại, hút thuốc và các virus gây ung thư (nhất là các nhiễm trùng da niêm mạc do HPV 16 và HPV 18) phải được coi như những đồng yếu tố [*cofactor*] sinh ung thư biểu mô. Các tiền thân của ung thư da như bệnh dày sừng quang hoá, đa sần dạng bệnh Bowen, bệnh Bowen và các tân sản nội biểu mô ở vùng sinh dục hoặc hậu môn phải được điều trị sớm và triệt để. Tỷ lệ mới mắc ung thư biểu mô hậu môn, một loại u biểu mô điển hình thấy ở đàn ông cao tuổi, hiện giờ đang tăng lên ở những người đàn ông trẻ đồng tính luyến ái nhiễm HIV. Ngược lại với Sarcoma Kaposi, HAART không làm giảm tỷ lệ mắc ung thư hậu môn. Dường như tổng thời gian chứ không phải mức độ suy giảm miễn dịch là quan trọng đối với sự biểu hiện các khối u này. Cũng như ở những bệnh nhân không suy giảm miễn dịch, các yếu tố nguy cơ đặc điểm sắc tố, độ nhạy cảm với ánh nắng, thói quen hành vi phơi nhiễm với nắng và khu vực địa lý phải được xem xét khi đánh giá.

### ***Thăm khám và điều trị da liễu ở bệnh nhân nhiễm HIV***

Những bệnh nhân nhiễm HIV khi bệnh ở giai đoạn cuối thường bị các bệnh da thông thường (Bảng 1) nhưng cũng có khi biểu hiện bằng các bệnh da hiếm gặp, đặc thù riêng cho nhiễm

HIV. Khám da liễu kỹ lưỡng có thể đưa đến chẩn đoán những nhiễm trùng toàn thân nghiêm trọng ở quần thể bệnh nhân này như bệnh do cryptococcus, bệnh u mạch trực khuẩn, bạch sản dạng lông ở miệng và nhiễm *Penicillium marneffeii* ở da. Các bệnh da thông thường thường có các biểu hiện không điển hình và có thể làm khó cho chẩn đoán. Ví dụ như *Herpes simplex* môi miệng có thể biểu hiện là các nốt nông lớn hoặc tổn thương loét sâu chứ không phải là các mụn nhỏ kinh điển trên nền ban đỏ. Phát ban của giang mai giai đoạn hai có thể loét và hình thành các tổn thương dạng vò sò kèm theo sốt cao và các triệu chứng toàn thân (giang mai ác tính). Do đó điều quan trọng là theo đuổi chẩn đoán tất cả các phát ban ngoài da bằng các xét nghiệm thích hợp như cấy mô, sinh thiết và ngoáy các tổn thương trước khi bắt đầu điều trị.

Nên sàng lọc các bệnh STD khác ở bệnh nhân nhiễm HIV vì họ có nguy cơ cao bị mắc các bệnh này do các phương thức lây truyền phổ biến. Trong 3 năm vừa qua, 39% trong tổng số bệnh nhân giang mai đến khám ở khoa chúng tôi có đồng nhiễm HIV. Đánh giá da liễu nên bao gồm kiểm tra da toàn diện, khám khoang miệng, kiểm tra vùng sinh môn và sờ hạch. Các phác đồ điều trị tiêu chuẩn cho các bệnh da và bệnh da-niêm mạc có thể là chưa thích đáng đối với bệnh nhân nhiễm HIV do các chủng vi sinh vật không thông thường dễ dẫn đến đề kháng thuốc. Trong những trường hợp này, có thể phải xem xét đến các phác đồ liều cao hoặc các liệu pháp bậc hai hoặc bậc 3 (Osborne 2003). Các phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh da liên quan HIV hay gặp nhất được tập hợp theo thứ tự bảng chữ cái trong Phụ lục 1 của chương này.

**Bảng: Các công cụ chẩn đoán lâm sàng**

<b>Chỉ định</b>	<b>Tiến hành</b>	<b>Phiên giải</b>
Chẩn đoán phân biệt các khối u, các tổn thương da chưa có chẩn đoán lâm sàng cuối cùng, hoặc để khẳng định một chẩn đoán lâm sàng	<b>Sinh thiết</b> Dưới gây tê tại chỗ: sinh thiết-đốt 4-mm; nếu cần: sinh thiết cắt da. Cố định mẫu trong formalin 10%; đối với các thăm dò đặc biệt (mô học miễn dịch, hiển vi điện tử, định typ HPV) chỉ dùng nước muối.	Nhà giải phẫu bệnh học da liễu
Chẩn đoán sơ bộ bệnh nấm nông da	<b>Cạo da để soi KOH</b> Lau sạch da bằng cồn 70%, để khô. Dùng lưỡi dao hoặc phiến kính cạo vảy ở rìa hoạt động lên phiến kính. Nhỏ một giọt KOH 10-15% lên mẫu và đập bằng tấm kính. Có thể xem mẫu dưới kính hiển vi (phóng đại 10-40x) sau 20 phút hoặc ngay sau khi hơi nóng qua để tìm các thành tố nấm. Cũng có thể cấy mẫu này.	Các thành tố nấm (bào tử và sợi nấm) không bị KOH làm tiêu và có thể thấy được với kính hiển vi quang học.
Chẩn đoán sơ bộ nhiễm herpes (mụn hoặc loét thành từng đám)	<b>Phát hiện virus Herpes</b> Lấy phiến đồ tế bào từ đáy của tổn thương da (để cấy: ngoáy đặc biệt: Culturette™; dùng sức ép để lấy được tế bào). Có thể để mẫu lên phiến kính để xét nghiệm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DFA) ngay, qua đó sẽ phân biệt được nhiễm HSV và VZV.	Phiến đồ Tzanck: các tế bào khổng lồ đa nhân (nhuộm Giemsa hoặc Wright; phóng đại 400x) Cấy dương tính tại phòng xét nghiệm virus khẳng định chẩn đoán; việc chứng minh có ADN hoặc kháng nguyên không phân biệt được virus sống và chết
Phát ban do thuốc, giả định viêm da tiếp xúc kiểu dị ứng	<b>Xét nghiệm dị ứng</b> Huyết thanh học: (RAST, xét nghiệm chuyển dạng lympho bào); Các thử nghiệm ngoài da: Phản ứng typ I: các thử nghiệm lấy và trong da. Phản ứng typ IV: thử nghiệm “cào” và miếng dán. Nên để nhà chuyên khoa dị ứng làm và đọc các thử nghiệm.	Nhà chuyên khoa dị ứng

<p>Chẩn đoán sơ bộ loét (chủ yếu đối với loét giang mai) Các tổn thương xuất tiết (sùi phẳng [<i>condylomata lata</i>], có thể tổn thương giang mai giai đoạn hai).</p>	<p><b>Kính hiển vi nền đen</b> Dàn chất tiết của thanh dịch rỉ ra (ép cơ giới, nếu cần dùng ether vô cảm tại chỗ) lên phiến kính, đập bằng tấm kính. Xem dưới kính hiển vi nền đen (1000x). <b>Tổn thương trong miệng: không thể soi được do có các vi khuẩn hoại sinh</b></p>	<p>Âm tính không loại trừ được giang mai; Xét nghiệm âm tính giả có thể do: điều trị kháng sinh/sát khuẩn trước đó Xét nghiệm dương tính khẳng định chẩn đoán</p>
<p>Chẩn đoán nấm da, erythrasma, viêm nang lông do <i>Malassezia</i>, nhiễm <i>Pseudomonas</i> và porphyria</p>	<p><b>Đèn Wood</b> Soi trong buồng tối với đèn đặc biệt (đèn Wood, bước sóng 365 nm, tia cực tím bước sóng dài). Chiều đèn vào nơi cần xem.</p>	<p>Màu huỳnh quang điển hình (xanh lá cây, đỏ, da cam...) của các hóa chất do nấm và vi khuẩn tiết ra. Dương tính giả do một số xà phòng, chất khử mùi, trang điểm...</p>

### **HAART: Sự ảnh hưởng đến các bệnh da (niêm mạc)**

Việc triển khai HAART năm 1996 đã cách mạng hoá việc điều trị da liễu ở bệnh nhân nhiễm HIV. Các nhiễm trùng cơ hội và Kaposi sarcoma đã giảm xuống mức 10% khi so với thời kỳ trước HAART (Reinmöller 1997, Schöfer 1998, Sepkowitz 1998, Calista 2002). Một bệnh viện ở Italia đã báo cáo HAART làm giảm 40% tổng số bệnh nhân HIV có các vấn đề ngoài da. Phần trăm các bệnh nhân có nhiễm trùng ngoài da giảm từ 66% xuống 53%; phần trăm các bệnh viêm không nhiễm trùng giảm từ 25 đến 21%; tuy nhiên phần trăm các bệnh nhân có phản ứng do thuốc lại tăng từ 8 lên 23% (Calista 2002). Phụ lục 2 là một tập hợp các thuốc kháng retrovirus cùng với các tác dụng phụ ngoài da. Diễn biến lâm sàng không điển hình của các bệnh da và sự đề kháng với điều trị vốn rất phổ biến ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng trong thời kỳ trước HAART, nay lại là các tình trạng hiếm gặp. Tuy nhiên, chúng vẫn xuất hiện ở những bệnh nhân không dùng điều trị kháng retrovirus (Mirmirani 2001). Các nhiễm trùng ngoài da và các bệnh da viêm đã được thay thế bởi các phát ban do thuốc với gần 26 thuốc kháng retrovirus hiện có. Ở một số bệnh nhân, sự phục hồi hệ miễn dịch xảy ra 1 đến 2 tháng sau khi bắt đầu HAART dẫn đến bệnh biểu hiện lâm sàng được tổng kết trong hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS).

Phát ban do thuốc có nhiều hình thái lâm sàng trong đó đơn cử một số có ngoại ban dát hoặc dát sần, phát ban dạng nang [*follicular*], mày đay và hoại tử ly thượng bì nhiễm độc (TEN). Các phản ứng nặng, đôi khi đe dọa tính mạng như hội chứng Stevens-Johnson hoặc TEN

được báo cáo chủ yếu ở những bệnh nhân đang dùng điều trị kết hợp có zidovudine, didanosin, nevirapine, indinavir hoặc amprenavir. Trong 86% các bệnh nhân này, phát ban do thuốc xuất hiện trong vòng 4 tuần đầu điều trị (Rotunda 2003). Thay vì ngừng điều trị, các phát ban do thuốc ít nặng hơn mà không có tổn thương niêm mạc, nổi phỏng hay các triệu chứng toàn thân (ngoài ngứa) có thể điều trị bằng các thuốc kháng histamin và corticoid. Điều này là đặc biệt quan trọng đối với các bệnh nhân, những người mà việc lựa chọn các thuốc kết hợp kháng retrovirus vốn đã bị hạn chế do sự đề kháng thuốc hoặc do các tác dụng phụ nặng như ngộ độc gan hoặc viêm đa rễ thần kinh. Những bệnh nhân được “điều trị xuyên qua” phát ban do thuốc phải được theo dõi thường xuyên. Điều trị corticoid không nên vượt quá liều tương đương prednisolon 1 mg/kg thể trọng/ngày. Các hướng dẫn giúp nhận biết và xử trí phản ứng thuốc được cập nhật bởi Knowles và Shear (2007). Miller và Warshaw (2007) tập trung vào các phản ứng ngoài da của thuốc kháng sinh thường dùng trong điều trị bệnh nhân HIV.

Sự hình thành phỏng, tổn thương niêm mạc và các triệu chứng toàn thân cũng như phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) là các chỉ định tuyệt đối phải ngừng điều trị kháng retrovirus. TEN (ví dụ do efavirenz, nevirapine) và hội chứng quá mẫn (ví dụ do abacavir) có thể gây chết người.

Các tương tác thuốc giữa HAART và các thuốc dùng để điều trị các bệnh ngoài da là thường gặp và cần phải đánh giá cẩn thận trước khi kê đơn (xem Chương “Các tương tác thuốc”, McNicoll 2004 hoặc <http://www.hivguidelines.org/Content.aspx?pageID=262>). Các dẫn xuất azole, retinoid và các thuốc chuyển hoá qua con đường p450 thì thường tương tác với các thuốc kháng retrovirus.

Các điều trị ức chế miễn dịch như ánh sáng tử ngoại và cyclosporin nên giới hạn dùng cho một số tình trạng như các bệnh tự miễn nặng, và chỉ dùng với theo dõi lâm sàng và xét nghiệm cẩn thận. Quang (hoá) liệu có thể làm bùng phát nhiễm virus như *Herpes zoster* và *Herpes simplex*, các khối u biểu mô và làm tăng tải lượng virus HIV. Cho dù vậy, chúng ta đã thấy lợi ích của quang liệu UVB băng hẹp ở bệnh nhân nhiễm HIV ngứa rất nhiều liên quan đến các bệnh da nổi sẩn hoặc viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan mà kháng với tất cả các điều trị khác. Chừng nào những bệnh nhân này còn ở dưới sự bảo vệ của HAART thì điều trị UV còn chưa làm tình trạng miễn dịch xấu thêm một cách rõ rệt.

Việc làm rõ nguyên nhân phát ban do thuốc có thể là thách thức, nhất là khi bệnh nhân đang dùng thuốc bổ sung không được thấy thuốc kê đơn. Cần phải hỏi rõ ràng xem có đang dùng

bất kỳ thảo dược, vitamin, chất khoáng hay thực phẩm bổ sung nào không để cải thiện sức khoẻ nói chung. Các chất có nguy cơ cao gây mẫn cảm hoặc có độc tính có thể gây các phản ứng do thuốc (Witkowski 2003). Mày đay, phù mạch và ngoại ban do thực phẩm bổ sung đã được báo cáo trong y văn (GISED 1996).

Điều trị Sarcoma Kaposi thay đổi theo biểu hiện lâm sàng của khối u, tình trạng miễn dịch của bệnh nhân và các triệu chứng kèm theo liên quan đến nhiễm HIV (xem chi tiết Chương “Sarcoma Kaposi”).

## **Kết luận**

Vai trò của nhà chuyên khoa da liễu trong chăm sóc bệnh nhân nhiễm HIV là phải thành thạo với các bệnh da và niêm mạc liên quan HIV cùng cách chẩn đoán và xử trí những bệnh này. Đó cũng là một phần kiến thức liên chuyên ngành mở rộng cần thiết cho tất cả các thầy thuốc chăm sóc bệnh nhân nhiễm HIV.

Về việc kéo dài suốt đời điều trị kháng retrovirus với các biến chứng như không dung nạp thuốc, sinh các khối u biểu mô do tiếp xúc ánh sáng tử ngoại hoặc các virus sinh ung thư thì có khuyến cáo rằng các bệnh nhân phải được khám da liễu trước khi bắt đầu điều trị kháng retrovirus. Nên tiến hành khám da toàn diện và chú trọng vào sự có mặt của các bệnh STD. Việc giáo dục sức khoẻ nên bao gồm dự phòng các tổn thương do ánh sáng, các thực hành tình dục an toàn và chăm sóc da để tránh nhiễm trùng, đặc biệt là khi đã có bằng chứng của khô da do HIV.

Cho dù thực tế là các nhiễm trùng cơ hội liên quan tới HIV ít gặp hơn trong thời đại HAART, kiến thức về những bệnh này và cách điều trị thích đáng vẫn còn nhiều ý nghĩa lâm sàng. Trên thế giới, phổ đầy đủ của những bệnh da này vẫn còn gặp ở những bệnh nhân không điều trị.

Các chỉ điểm da liễu của suy giảm miễn dịch mắc phải mức độ nặng (xem Phụ lục 1) đóng vai trò quan trọng trong tình huống này (Schöfer 1991), nhất là khi nhiều bệnh được chẩn đoán trên cùng một bệnh nhân. Khi không có suy giảm miễn dịch khác, phải đề nghị xét nghiệm kháng thể HIV cho bệnh nhân như là một công cụ chẩn đoán để làm sáng tỏ nguyên nhân của bệnh cảnh lâm sàng.

Hiện nay, vấn đề cùng mắc giang mai và HIV được quan tâm đặc biệt. Tỷ lệ mới mắc của giang mai ở Tây Âu đã tăng 4 đến 10 lần trong 4 năm qua. Vì HIV và *Treponema pallidum* có cùng đường lây truyền nên phải kiểm tra HIV cho tất cả các bệnh nhân bị giang mai. Nên



lưu ý đến sự chuyển đảo huyết thanh kháng thể HIV muộn, và nếu xét nghiệm ban đầu âm tính thì nên làm lại xét nghiệm HIV này sau 3 tháng. Giang mai không điều trị có thể gây tổn thương nặng, không hồi phục ở nhiều cơ quan, thúc đẩy nhanh sự tiến triển của HIV và tạo thuận lợi cho HIV lây truyền giữa các bạn tình.

## **Phụ lục 1:**

### **Các bệnh da liên quan HIV hay gặp nhất**

**Ngoại ban HIV cấp tính:** Ở 40-90% tất cả các bệnh nhân nhiễm HIV-1 xuất hiện một bệnh cấp tính, có sốt, giống như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân với các triệu chứng toàn thân và xuất hiện ngoại ban (chi tiết xem Chương “Nhiễm HIV-1 cấp tính”). Phát ban không đặc hiệu này bắt đầu 1-3 tuần sau khi lây truyền HIV, và vài tuần trước khi chuyển đảo huyết thanh HIV (Stekler 2007). Ngoại ban dát hay ở thân trên và đặc trưng bởi các dát hồng không ngứa đường kính từ 0,5 đến 1 cm. Phát ban dạng sởi hoặc rubella và chàm dày sừng bàn chân bàn tay ít gặp hơn. Mô bệnh học cho thấy có thâm nhiễm quanh mạch và khoảng kẽ không đặc hiệu ở chân bì phía trên hoặc giữa (Barnadas 1997). Loét áp-tơ miệng, vốn thường kết hợp với loét nông sinh dục (bệnh áp-tơ lưỡng cực) là một dấu hiệu lâm sàng quan trọng khác (Hulsebosch 1990, Porras-Luque 1998). Chẩn đoán phân biệt bao gồm các nhiễm virus khác (EBV, CMV), sốt phát ban [*spotted*] Địa Trung Hải, giang mai giai đoạn 2, phát ban do thuốc (Hecht 2002, Daar 2001) và bệnh Behcet.

**Các loét áp-tơ và các tổn thương miệng khác:** Có ít nhất ba loại loét áp-tơ trong khoang miệng ở bệnh nhân nhiễm HIV. Chẩn đoán hay gặp nhất là viêm miệng áp-tơ tái phát (loét môi miệng) (1) với tổn thương đơn độc hoặc một số ít tổn thương gây đau, thường khu trú ở tiền đình miệng. Loét xuất hiện ở những vị trí tổn thương cơ giới, đường kính 3 đến 10 mm và liền tự nhiên sau vài ngày. Đơn hoặc đa áp-tơ lớn (2) đường kính > 1 cm và thường dai dẳng trong vài tuần; những tổn thương này thì ít gặp hơn. Cả hai biến thể trên đều chưa rõ nguyên nhân. Trong một vài trường hợp, nhất là khi có nhiều tổn thương nhỏ thì có thể có liên quan đến các virus *Herpes simplex*. Các loét lớn hơn kết hợp với suy giảm miễn dịch nặng có thể do các cytomegalovirus, thường nằm trong nhiễm CMV toàn thân. Bệnh áp-tơ lưỡng cực (3) liên quan đến niêm mạc miệng và sinh dục là một triệu chứng lâm sàng quan trọng của nhiễm HIV cấp tính hoặc bệnh Behcet. Bên cạnh những biến thể lâm sàng loét áp-tơ này, một vài tác giả đã thảo luận vai trò trực tiếp của retrovirus HIV trong viêm miệng áp-tơ (Kerr 2003). Điều trị bệnh áp-tơ tái phát dựa trên các thuốc vô cảm tại chỗ và corticoid. Áp-tơ lớn dai dẳng có thể cần phải dùng corticoid bên trong tổn thương hoặc prednisone toàn

thân. Các thuốc điều hoà miễn dịch như thalidomide được gợi ý dùng dự phòng ở những bệnh nhân bệnh tái phát nhiều lần và đau (Shetty 2005). Tỷ lệ các bệnh lý trong miệng đã giảm từ khi có HAART (Hodgson 2006). Tuy nhiên tương tự như tình hình ở niêm mạc hậu môn, nhiễm các HPV nguy cơ cao như sùi mào gà phẳng của niêm mạc miệng, ung thư biểu mô tế bào vảy của miệng và ung thư của vòng bạch huyết (43% liên quan tới HPV) lại tăng lên (Pintos 2007). Chẩn đoán phân biệt và điều trị tổn thương miệng ở bệnh nhân HIV đã được cập nhật bởi Baccaglioni et al (2007).

**Viêm nang lông:** các tổn thương mụn mủ, sần hoặc nang sần phù, ở gốc chi và thân trên. Các nguyên nhân có thể bao gồm *Staphylococcus*, *Malassezia furfur*, *Demodex folliculorum*, và các thuốc như indinavir. Điều trị phụ thuộc vào các tác nhân bệnh nguyên phát hiện bằng ngoáy vi khuẩn và mô bệnh học nếu cần. Có thể cần các kháng sinh chống tụ cầu [*staphylococcus*], và malassezia, hoặc thay đổi phác đồ thuốc kháng retrovirus. DADPS, một loại thuốc mỡ 10 % crotamiton hoặc polidocanol, hoặc chiếu tia UV băng hẹp có hiệu quả đối với ngứa nặng ở những bệnh nhân này (Ellis 2004). Ngày nay, chắc chắn rằng những bệnh nhân chưa hề dùng HAART có viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan gây ngứa (Nervi 2006) sẽ cải thiện đáng kể sau khi bắt đầu điều trị kháng retrovirus.

**Sùi sinh dục (sùi mào gà):** Sùi sinh dục là các sần dày sừng và sùi ở vùng sinh môn do virus u nhú ở người gây ra (HPV 6, 11, 16, 18, v.v...), lây truyền qua đường tình dục. Bệnh nhân nhiễm HIV có tỷ lệ hiện mắc các tổn thương này cao (17 %), và sùi mào gà phụ thuộc vào số lượng bạn tình. Sùi sinh dục khu trú ở vùng quanh hậu môn hoặc ở trong hậu môn là đặc trưng của giao hợp tiếp nhận bằng hậu môn. Nên đề nghị xét nghiệm HIV cho những bệnh nhân có sùi hậu môn-sinh dục, nhất là khi họ có các yếu tố nguy cơ HIV khác.

Nói chung các biểu hiện lâm sàng của sùi sinh dục thường gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch không khác biệt so với những bệnh nhân còn sức miễn dịch. Những sùi này được chẩn đoán qua diện mạo lâm sàng điển hình như sùi mào gà, bệnh sần dạng Bowen, bệnh Bowen và sùi khổng lồ (u Buschke-Loewenstein). Trái với những biểu hiện ở quần thể còn sức miễn dịch, các tổn thương liên quan HPV 16 như bệnh sần dạng Bowen và bệnh Bowen (ung thư biểu mô vảy tại chỗ) giờ đây được phân loại là tân sản nội biểu mô hậu môn (AIN I-III bao gồm hồng sản Queyrat) phổ biến hơn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Những tình trạng tiền ác tính này có tỷ lệ thoái triển tự nhiên thấp và đề kháng nhiều với điều trị (thường tái phát). Hiện đã được chấp nhận là các tổn thương tầng sinh môn do các typ HPV sinh ung thư, nhất là HPV 16 và 18 là các yếu tố nguy cơ mạnh đối với ung thư biểu mô ác tính cổ tử cung, dương vật và hậu môn. HPV 16 và 18 có thể khiến cho các tế bào sừng của người trở

thành bất tử do điều hoà giảm tác dụng các gen ức chế khối u p53 và pRB. Tỷ lệ chuyển dạng thành ung thư biểu mô ác tính là thấp ở bệnh sẩn dạng Bowen nhưng là khoảng 30% trong bệnh Bowen. Trái với những ảnh hưởng có lợi của HAART đối với tỷ lệ mới mắc và diễn biến lâm sàng của Kaposi sarcoma và NHL, không có tác động rõ ràng nào lên ung thư cổ tử cung và hậu môn. Tỷ lệ mới mắc của những khối u này vẫn còn tăng (Kreuter 2006). Tương tự như với tân sản nội biểu mô cổ tử cung (CIN) và ung thư cổ tử cung ở phụ nữ, việc sàng lọc định kỳ (mỗi 2 đến 3 năm) đối với AIN và ung thư biểu mô hậu môn được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HIV đang dùng HAART (Papathanasiou 2003). Sàng lọc nên có cả khám xét lâm sàng, nhuộm trắng aceto, soi cổ tử cung, soi trực tràng, tế bào học (phiến đồ Pap) và nếu cần thiết thì cả mô bệnh học (Horster 2003). Do tiếp xúc miệng-sinh dục mà HPV 16 và các HPV gây u khác cũng được tìm thấy ở miệng (Pintos 2007).

Điều trị chuẩn cho các sùi tầng sinh môn là phá huỷ cấu trúc bằng phẫu thuật lạnh, điện đông, carbon dioxide, laser Nd-YAG, acid trichloroacetic hoặc podophyllotoxin. CIN, PIN và AIN được điều trị ngoại khoa với kiểm soát mô học rìa cắt để đảm bảo cắt bỏ hết tổn thương.

Tất cả các điều trị phá huỷ cấu trúc đều có các điểm bất lợi. Do các tế bào sừng mang virus vẫn còn trong tổ chức lành về mặt lâm sàng ở xung quanh, tái phát vẫn xảy ra thường xuyên tới mức 50% ở các bệnh nhân còn sức miễn dịch và tới 70% các bệnh nhân suy giảm miễn dịch trong vòng 4 tháng. Các liệu pháp thay thế với hoạt tính điều hoà miễn dịch như interferon toàn thân và tại chỗ đã cho thấy có hiệu quả nhưng kết cục của những nghiên cứu này có liên quan gần gũi với các phác đồ điều trị khác nhau và giá thành điều trị còn cao. Interferon tại chỗ (IFN-gel 0,15 Mio IU/g) chỉ có hiệu quả ở một số rất nhỏ các sùi và như là một biện pháp phụ trợ sau phẫu thuật. Tỷ lệ tái phát có thể giảm được xuống gần 50%.

Chất cải biến đáp ứng miễn dịch imiquimod đã được công nhận trong điều trị các sùi sinh dục từ 1988. Như đã được chứng minh trong một vài nghiên cứu đối chứng (Yan 2006), điều trị imiquimod an toàn và hiệu quả và có tỷ lệ tái phát thấp nhất trong số các biện pháp điều trị (6-13% ở các bệnh nhân có miễn dịch toàn vẹn, Schöfer 2007). Imiquimod không được công nhận trong điều trị các sùi tầng sinh môn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và tân sản nội biểu mô nhưng kết quả của những điều trị thành công cho sùi sinh dục (Cusini 2004), bệnh sẩn dạng Bowen và bệnh Bowen ở các bệnh nhân nhiễm HIV đã được công bố (Kreuter 2004, Klencke 2003, Cooley 2003, Wieland 2006). Thuốc kháng virus duy nhất có tác dụng với HPV là cidofovir nhưng còn có ít kinh nghiệm ở bệnh nhân nhiễm HIV (Snoeck 2001, De Clercq 2007).

**Bệnh nấm ngoài da (hắc bào):** Nhiễm trùng da, lông tóc hoặc móng do các nấm ngoài da [*dermatophyte*] (ở Tây Âu chủ yếu là các loài *Trichophyton*, *Microsporum* và *Epidermophyton*). Bệnh nấm ngoài da có tỷ lệ hiện mắc cao trong quần thể chung.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa người lớn HIV âm tính và nhiễm HIV. Tỷ lệ hiện mắc bệnh này phụ thuộc vào khí hậu, ngành nghề, quần áo và tham gia các môn thể thao đội ngũ. Ở đàn ông đồng tính, tỷ lệ hiện mắc là 29 đến 37% (Torssander 1988, Schöfer xem Bảng 1).

Biểu hiện lâm sàng điển hình là các mảng hồng ban nông, bong vảy, hình tròn hoặc bầu dục, lan rộng hướng đồng tâm với rìa viêm và sạch ở trung tâm. Nhiễm trùng sâu với sự phá hủy cấu trúc mô và hình thành áp-xe hiếm gặp ở châu Âu và Bắc Mỹ nhưng phổ biến ở các vùng nhiệt đới. Theo Torssander (1988), nấm móng do các nấm ngoài da thường gặp ở những bệnh nhân chưa từng dùng HAART và khó điều trị. Móng bị thay đổi màu sắc (trắng, vàng, xanh, đen), dày và rối loạn phát triển (loạn dưỡng móng). Dày sừng dưới móng và ly giải móng là phổ biến.

Vậy nên, các nhiễm trùng nấm men và chấn thương có thể giống nấm móng, do vậy cần xác định tác nhân gây bệnh trên KOH và cấy nấm. Soi kính hiển vi trực tiếp khi cho thêm dung dịch KOH 10-15% thấy sợi nấm (mycelium) và bào tử khớp. Cấy trên môi trường Sabouraud hoặc Kimmig xác định các nấm khác nhau qua các đặc điểm sinh trưởng.

Điều trị các nhiễm trùng nấm ngoài da tốt nhất bằng các thuốc chống nấm phổ rộng dùng tại chỗ như ciclopirox hoặc các azole, dùng hai lần mỗi ngày. Nếu bệnh viêm nặng thì nên bắt đầu bằng điều trị kết hợp bao gồm corticosteroid dùng tại chỗ trong 3 đến 4 ngày để nhanh chóng giảm nhẹ triệu chứng khó chịu. Các nhiễm trùng sâu và nhiễm trùng liên quan lông tóc dài (nấm da đầu, nấm da cằm) cần phải điều trị toàn thân với griseofulvin (500-1000 mg/ngày), terbinafine (250 mg/ngày), fluconazole (50 mg/ngày), hoặc itraconazole (100-400 mg/ngày). Có những phác đồ khác nhau để điều trị nấm móng. Chuẩn mực dùng itraconazole (pulse therapy) và terbinafine (250 mg/ngày) trong 2 tháng cho nấm móng tay và 3 tháng cho nấm móng chân. Có thể dùng griseofulvin cho tới 9 tháng hoặc lâu hơn, cho đến khi hết nhiễm trùng (Aly 1996, Myskowski 1997, Gupta 2000). Nếu chỉ nhiễm trùng phần xa của bàn móng thì có khuyến cáo điều trị tại chỗ bằng thuốc sơn móng có chứa chất chống nấm (ví dụ amorolfín, ciclopiroxalamine), thuốc có thể thấm vào đến bàn móng, cách điều trị này để tránh tương tác thuốc giữa các thuốc chống nấm dùng toàn thân và các thuốc kháng retrovirus (xem Chương "Các thông tin về thuốc" và "Tương tác thuốc"). Nếu điều trị toàn thân là cần thiết thì fluconazole có ít tương tác ở bệnh nhân nhiễm HIV hơn các thuốc chống nấm khác đã được đề cập.

**Nhiễm nấm men** (*Candida* v.v.) xem chương “Nhiễm trùng cơ hội”.

**Nhiễm virus *Herpes simplex***: Nhiễm Herpes da và niêm mạc là các nhiễm trùng cơ hội thường gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Các triệu chứng lâm sàng thay đổi nhiều tùy thuộc tình trạng miễn dịch của người bệnh. Chủng nào chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào còn bình thường thì nhiễm trùng điển hình sẽ khu trú tại chỗ với cảm giác ngứa, hồng ban và các mụn tập trung từng đám rồi khỏi tự nhiên trong vòng vài ngày. Trái lại, khi bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn cuối và suy giảm miễn dịch nặng (số lượng tế bào T CD4+ < 100/ $\mu$ l) thì tổn thương loét sâu và rộng, rất đau ở khu vực tầng sinh môn nhưng cũng có thể ở mặt và các phần khác của cơ thể (như chín mé herpes). Chẩn đoán lâm sàng có thể khó ở những bệnh nhân này vì có thể không có mụn mọc thành đám mà chỉ thấy các nốt hoặc loét. Cùng với các bệnh STD khác, herpes sinh dục đóng vai trò quan trọng trong động học của đại dịch HIV toàn thế giới. Các tổn thương herpes tạo thuận lợi cho lây truyền HIV giữa các bạn tình do phá vỡ hàng rào biểu mô (1), kích thích sinh sản HIV qua các cytokine tiền viêm (2) và tăng cường (3) biểu lộ các thụ thể HIV tế bào (CD4, v.v) trên bề mặt các tế bào thẩm quyền miễn dịch (Kapiga 2007, Linqappa 2007, Corey 2007). (xem Chương “Các nhiễm trùng cơ hội”).

**Zona** (*Herpes zoster*): Lên giới leo là một bệnh chỉ điểm sớm trong diễn biến tự nhiên của nhiễm HIV. Thường thì nhiễm *virus Varicella zoster* thứ phát nội sinh này được chẩn đoán vài năm trước khi có các nhiễm trùng cơ hội khác. Phải nghi ngờ nhiễm HIV hoặc các loại suy giảm miễn dịch mắc phải khác ở bệnh nhân zona (1) trẻ hơn 50 tuổi mà không có nguyên nhân đã biết gây suy giảm miễn dịch nào khác, hoặc (2) biểu hiện lâm sàng không điển hình như phân bố đa tiết đoạn hoặc toàn thân của các tổn thương thông thường, xuất huyết hoặc hoại tử. Nhiễm VZV tiềm tàng có thể bị hoạt hoá trong khuôn khổ hội chứng phục hồi miễn dịch một vài tuần sau khi bắt đầu HAART có hiệu quả (Cũng xem chương “Nhiễm trùng cơ hội”).

**Các phản ứng ngoài da liên quan hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS)**: HAART phục hồi đáp ứng miễn dịch TH-1 và khả năng phản ứng test tuberculin (Girardi 2002). Liên quan đến sự phục hồi miễn dịch này, gần đây các biểu hiện lâm sàng của herpes zoster, nhiễm trùng herpes simplex da niêm mạc, nhiễm trùng mycobacterium, viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan, u hạt dị thể và bệnh sarcoid da và Sarcoma Kaposi nặng đã được báo cáo (Handa 2001, Hirsch 2004, Leidner 2005). Những bệnh da viêm nhiễm trùng cũng như một số không nhiễm trùng và khối u này xuất hiện trong vòng vài ngày cho đến 3 tháng sau khi bắt đầu HAART. Điều trị tùy thuộc vào mức nặng nhẹ của các biểu hiện lâm sàng và bao gồm kháng sinh đặc hiệu, các thuốc chống viêm steroid và không steroid (Chi tiết xem Chương “IRIS”).

**Kaposi sarcoma:** xem chương “Kaposi sarcoma”.

**Hội chứng loạn dưỡng mỡ và chuyển hoá:** Xem chương “Hội chứng loạn dưỡng mỡ”.

**U lympho da:** U lympho tế bào B và T ác tính là hiếm ở bệnh nhân nhiễm HIV (Biggar 2007). U lympho tế bào B ở da thường phát triển thành các cục màu đỏ đến tím khiến dễ nhầm với Kaposi sarcoma. Tổn thương cũng có thể trông giống như tụ máu dai dẳng hoặc các sẩn không triệu chứng không đặc hiệu. Nên tiến hành sinh thiết bất kỳ khối u da nào không rõ ràng về mặt lâm sàng.

U lympho tế bào T ngoài da là bệnh ác tính hiếm gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Tỷ lệ hiện mắc trong 2149 bệnh nhân HIV ở Frankfurt/M. là 0,06%. Diễn biến lâm sàng bắt đầu bằng các đốm kiểu chàm không đặc hiệu (giai đoạn I) vốn thường không được chẩn đoán là u lympho ngoài da, thậm chí kể cả sau vài lần sinh thiết do các biểu hiện nghèo nàn như có sự không điển hình về mặt tế bào. Những tổn thương này thường được chẩn đoán là viêm da kiểu chàm. Dạng tuyến tính của các tổn thương đốm hoặc thâm nhiễm nhẹ ở các đường căng da chùng có thể là chỉ điểm lâm sàng sớm của u lympho tế bào T ngoài da được biết đến như là á vẩy nến [*parapsoriasis*] (Munoz-Peres 1999). Mô bệnh học trở nên rõ ràng trong giai đoạn mảng (giai đoạn II) và nổi bật khi ở trong giai đoạn III xuất hiện nhiều khối u kiểu cục nấm sùi [*mycosis fungoid*]. Biggar và cs (2007) đã tính nguy cơ tương đối cho u lympho tế bào T ngoài da ở bệnh nhân nhiễm HIV là 15,0 khi so sánh với quần thể chung. Ở cả bệnh nhân nhiễm HIV và HIV âm tính, giai đoạn lo-xê-mi [*leukemic phase*] (hội chứng Sézary) đặc trưng bởi đỏ da ở gan tay, gan chân. Ở những bệnh nhân đỏ da có kiểu da tối hơn và thiếu các dấu hiệu mô bệnh học của u lympho tế bào T ngoài da, phải xem xét cái gọi là “hội chứng giả Sézary” trong chẩn đoán phân biệt (Picard-Dahan 1996). Điều trị steroid mạnh dùng tại chỗ (như clobetasol) có hiệu quả trong các giai đoạn đốm và mảng. Các khối u đơn độc có thể kiểm soát bằng xạ trị (2024 Gy) hoặc điều trị quang động (Paech 2002). Các khối u lan rộng, nhiều khối u và hội chứng Sézary điều trị bằng kết hợp retinoid và interferon hoặc hoá trị liệu. Gần đây đã có báo cáo về sự thoái triển u giả lympho CD8+ điều trị chỉ bằng HAART (Schartz 2003).

**U mềm lây:** Đây là một nhiễm trùng virus lành tính ở da, thường thấy ở trẻ em và thường liên quan đến viêm da đặc ứng [*atopy*]. Virus đậu (MCV1-4) gây nhiều tổn thương sẩn đồng màu da với lõm rốn điển hình ở trung tâm. Chẩn đoán thường dựa trên nền lâm sàng. Sau vài tuần đến vài tháng, một phản ứng viêm sẽ chỉ điểm bắt đầu giai đoạn lành bệnh tự nhiên. Ở người lớn, u mềm phát hiện thấy ở vùng sinh môn và được coi là bệnh lây truyền qua đường

tình dục (Agromajor 2002). Ở các bệnh nhân nhiễm HIV, biểu hiện lâm sàng có thể khác biệt đáng kể so với người bình thường. Sự lành bệnh tự nhiên là hiếm, phần lớn bệnh nhân có số lượng tổn thương lớn, điển hình xuất hiện ở vùng mặt và cổ, những vùng vốn dĩ hiếm gặp tổn thương. Sự hiện diện nhiều u mềm trên mặt là một chỉ điểm bệnh điển hình, chỉ ra có sự suy giảm miễn dịch trung gian tế bào ở mức độ nặng với số lượng tế bào T CD4+ < 100/ $\mu$ l (Schöfer 1991, Schwartz 1992). Sự phát triển của u mềm ở người suy giảm miễn dịch không phải luôn luôn hướng ngoại mà đôi khi có tổn thương hướng nội. Phải phân biệt nhiều u mềm với sự lan tràn theo đường máu của bệnh do cryptococcus, histoplasma và coccidioides, những bệnh này thường kèm theo sốt, đau đầu và đôi khi có thâm nhiễm phổi. Trong những trường hợp này, có chỉ định sinh thiết da (và cấy mô) và chụp X quang phổi. U mềm đơn độc có thể có đường kính quá 1 cm và phát triển hướng ngoại, có thể gây nhầm lẫn với u gai sừng [*keratoacanthoma*], ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào đáy hoặc các sùi thông thường.

Điều trị ngoại khoa u mềm bằng đông điện, nạo vét hoặc phẫu thuật lạnh. Liệu pháp quang động với acid 5-aminolevulinic (Moiin 2003, Gold 2004) và kem imiquimod 5 % cũng có hiệu quả (Jones 2007). Bệnh nhân dùng imiquimod 3 lần/tuần (sử dụng ngoài chỉ định trong hướng dẫn ghi trên nhãn). Một phản ứng viêm (hồng ban) xuất hiện sau điều trị tại chỗ 3 đến 4 tuần chỉ điểm bắt đầu phản ứng miễn dịch dẫn đến hết hoàn toàn u mềm sau 6-8 tuần. Trong một bài tổng kết Cochrane của van der Wouden và cs (2006), kết luận đưa ra là “Chưa có bất cứ một can thiệp nào chứng tỏ có hiệu quả trong điều trị u mềm lây”.

**Bạch sản lông ở miệng (OHL):** một biểu hiện lâm sàng của nhiễm virus Epstein-Barr, hầu như chỉ thấy ở bệnh nhân bệnh HIV tiến triển không được điều trị. Sự nhân lên của virus trong biểu mô lưỡi, nhất là ở phần rìa bên của lưỡi không gây ly giải tế bào dẫn đến các mảng sùi trắng không triệu chứng, các mảng này cạo không đi. OHL được chẩn đoán dựa trên các biểu hiện lâm sàng; đặc trưng là ban đầu các đường dày sừng song song màu trắng hoặc hơi xám xếp dọc theo mặt bên của lưỡi. Có thể tổn thương một bên nhưng một số mảng xuất hiện ở cả hai bên thì điển hình hơn. Các chẩn đoán phân biệt quan trọng bao gồm các bạch sản khác, li-ken phẳng niêm mạc và bệnh do candida ở miệng (Patton 2002, Cherry-Peppers 2003). Nếu nghi ngờ chẩn đoán thì có thể khẳng định bằng sinh thiết hoặc tế bào học. Vì tổn thương sẽ đáp ứng với các thuốc kháng virus như aciclovir, ganciclovir hoặc foscarnet (Walling 2003) chứ không phải các thuốc chống nấm, có thể dùng điều trị như một công cụ chẩn đoán để phân biệt OHL với bệnh do candida. Tuy nhiên, cả hai bệnh này đáp ứng tốt khi dùng HAART, và có sự giảm đáng kể (80-90%) (Triantos 1997, Ramirez-Amador 2003).

Điều trị tại chỗ bằng podophyllin resin (25%) kèm theo hoặc không kèm theo kem acyclovir cũng có hiệu quả (Moura 2007).

**Ngứa:** Ngứa mạn tính, thường không thuyên giảm là một trong các triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của nhiễm HIV. Cứ ba bệnh nhân thì một bị. Căn nguyên vẫn còn chưa rõ ở phần lớn các bệnh nhân, và do đó chỉ có thể đưa ra được điều trị triệu chứng, điều trị này có thể còn chưa đủ (Moses 2003, Singh 2003). Ngứa ở bệnh nhân nhiễm HIV có thể là biến chứng của các bệnh nhiễm trùng. Các nhiễm virus, vi khuẩn và nấm (như viêm nang lông do *Malassezia furfur*) và ghẻ có thể gây ngứa dữ dội. Cũng như vậy, da kiểu chàm khô (khô da [xerosis]), các bệnh da sần vảy, u lympho toàn thân, suy thận và bệnh gan là các tình trạng căn nguyên. Cuối cùng, nhiều thuốc kháng retrovirus và các thuốc khác dùng cho bệnh nhân nhiễm HIV có thể gây ngứa (có hoặc không có ban). Người ta cho rằng tải lượng virus trên 55.000 bản sao/ml có liên quan tới biểu hiện ngứa (Zancanoro 2006).

Để chẩn đoán ngứa vô căn, điều cần thiết là loại trừ được tất cả các bệnh da và bệnh toàn thân đã nêu ở trên. Ở những bệnh nhân đang dùng HAART, việc thay đổi phác đồ điều trị có thể có ích. Các thuốc kháng histamine dùng toàn thân và corticosteroid dùng tại chỗ là các điều trị triệu chứng chuẩn mực. Nếu không hiệu quả hoặc cần điều trị toàn thân kéo dài thì quang liệu pháp (UVA-1, UVB-311nm) hoặc quang hoá liệu pháp (PUVA) là điều trị thay thế hoặc bổ sung (Smith 1997, Gelfand 2001, Zirwas 2001, Singh 2003). Về các tác dụng ức chế miễn dịch của ánh sáng cực tím, dường như các bệnh nhân đang dùng HAART có nguy cơ thấp hơn.

**Các bệnh da sần:** Bệnh nhân có thể có biểu hiện sần đơn hình màu da cho đến đỏ (cỡ 2-5 mm) hoặc phát ban kết hợp bao gồm sần và mụn mủ (bệnh mụn mủ tăng bạch cầu ái toan vô khuẩn Ofuji). Không có thiên hướng đặc biệt ở bất kỳ vị trí nào. Nguyên nhân phát ban sần thì đa dạng (Ramos 2006). Theo diện mạo lâm sàng và các biểu hiện xét nghiệm (tăng IgE, tăng bạch cầu ái toan ở máu ngoại vi và ở vùng da tổn thương) thì giống như ngứa của viêm da đặc ứng gặp ở người lớn. Các phản ứng tự miễn chống lại các kháng nguyên nang lông cũng đã được thảo luận (viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan; Nervi 2006). Những sần này có thể do một *phản ứng quá mẫn* với thuốc, các tác nhân vi sinh vật (virus, vi khuẩn, nấm), ký sinh trùng hoặc các loài sống hoại sinh (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex folliculorum*, *Pityrosporum ovale*, *Malassazia* và các loài khác). Cần có tiền sử tí mỉ về thuốc, các thăm khám vi sinh vật và mô học (bao gồm các phương pháp nhuộm đặc biệt như PAS) để chẩn đoán chính xác.



Nếu xác định được căn nguyên nhiễm trùng, cần điều trị bằng kháng sinh. Trong trường hợp bệnh mụn mủ tăng bạch cầu ái toan vô khuẩn (Ofuji) hoặc bệnh da sẩn chưa rõ nguyên nhân, điều trị theo triệu chứng. Tùy thuộc vào tình huống lâm sàng, có thể thử các thuốc kháng histamine, itraconazole (200 mg/ngày trong 2 tuần), isotretinoin, dapsone, PUVA hoặc UVB băng hẹp hoặc kem permethrin 5% (Ellis 2004). Tacrolimus tại chỗ (0,1%) cũng cho thấy có hiệu quả (Kawaguchi 2004).

**Viêm quanh móng và cấm móng (móng mọc chìm):** Cấm móng chân và phản ứng viêm nếp móng phía gần là một biến chứng đã được biết rõ ở người đái đường nhưng cũng thấy ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta hoặc điều trị retinoid. Một vài trường hợp có thể do chèn ép tại chỗ (giày chật) hoặc xuất hiện tự nhiên. Những bệnh nhân đang dùng HAART là nhóm bệnh nhân sau cùng mà cấm móng (móng mọc chìm) xuất hiện thường xuyên. Chúng được quy cho là do các tác dụng phụ giống như retinoid của một vài thuốc kháng retrovirus, nhất là indinavir nhưng cũng có lamivudine và nelfinavir. Thường thì các móng chân lớn bị tổn thương nhưng tất cả các móng chân và móng tay khác cũng có thể bị. Điều trị lựa chọn cho những bệnh nhân này là thay thế indinavir hoặc lamivudine bằng các thuốc kháng retrovirus khác. Thay đổi này dẫn đến thoái triển hoàn toàn ở một số bệnh nhân của chúng tôi. Các biện pháp ngoại khoa như tạo hình Emmet hoặc tạo hình Emmet cải tiến theo Hanneke chỉ nên tiến hành trên những bệnh nhân mà việc thay đổi các thuốc HAART không đưa đến thoái triển sau 3 đến 6 tháng (Tosti 1999, Alam 1999, Garcia-Silva 2002).

**Vảy nến thường:** vảy nến được coi như một bệnh tự miễn và khoảng 1% quần thể chung bị mắc. Bệnh có tính di truyền đa nhân tố với mức độ di truyền dao động. Các kích thích vật lý như cọ xát và ánh sáng UV, hoặc các yếu tố nội sinh như nhiễm trùng, thuốc và “stress” có thể kích phát đợt vượng bệnh vảy nến. Khi người nhiễm HIV phơi nhiễm với các yếu tố này, vảy nến có thể xuất hiện nếu là lần đầu tiên hoặc có thể bị nặng lên. Tỷ lệ mới mắc vảy nến đã được báo cáo là từ 2,5% đến 4,9 % (Schöfer 1990). Tuy là một bệnh do tế bào T nhưng hiện vẫn chưa rõ cơ chế bệnh sinh của vảy nến nặng và calci hóa ở bệnh nhân HIV khi CD4 giảm (Namazi 2004, Fife 2007). Dùng các thuốc kháng retrovirus cải thiện bệnh vảy nến.

Các mảng vảy nến điển hình có thể nổi ban, lốm đốm hoặc mạn tính và cố định. Các biểu hiện không điển hình bao gồm định khu đảo ngược ở gan tay hay gan chân và ở vùng sinh dục và nách, tiết dịch, có mụn mủ hoặc các biểu hiện đỏ da. Nói chung mức độ nặng của vảy nến song song với sự suy giảm của hệ thống miễn dịch. Bên cạnh nhiễm trùng, thuốc phải được coi như yếu tố kích phát có thể. Ở giai đoạn cuối của nhiễm HIV, vảy nến có thể lan toả toàn thân và rất khó điều trị. Trái lại, bệnh này cũng có thể biến mất hoàn toàn.

Mảng vẩy nến điển hình là một mảng hồng ban bờ rõ bao phủ bởi vẩy trắng bạc. Về mặt lâm sàng và mô học, có thể khó phân biệt với viêm da đầu.

Nên loại trừ hết các yếu tố kích phát nếu có thể được. Điều trị khó hơn nếu hệ thống miễn dịch suy yếu. Nên bắt đầu điều trị kháng retrovirus hoặc tối ưu hoá điều trị này. Các tổn thương khu trú có thể điều trị tại chỗ bằng corticosteroid, anthralins, chất đồng vận can-xi (calcipotriol hoặc tacalcitol) hoặc retinoid tại chỗ, tazarotene. Da đầu và móng có thể điều trị tại chỗ bằng corticosteroid. Phát ban toàn thân hoặc xuất tiết thường được điều trị toàn thân: acitretin (25-75 mg/ngày) không gây ức chế miễn dịch. Methotrexate hoặc cyclosporin gây ức chế miễn dịch và nên tránh. Tuy nhiên trong một số trường hợp vẫn cần phải dùng các thuốc này. Một vài năm trước đã có báo cáo về sử dụng thành công hydroxyurea (Kumar 2001) nhưng chưa có thêm nghiên cứu nào. AZT có tác dụng có lợi với vẩy nến, có lẽ do cải thiện tình trạng miễn dịch. Để điều trị vẩy nến dai dẳng, các điều trị thực nghiệm như cimetidine (400 mg, 4 lần/ngày) đã được thử thành công.

Vẫn còn chưa rõ mối liên quan lâm sàng của sự ức chế miễn dịch bằng bức xạ UV. Hiện nay, người ta tin rằng quang liệu pháp hoặc quang hoá liệu pháp không có tác dụng gây hại thực sự cho bệnh nhân HIV (Akarapathanth 1999, Schoppelrey 1999). Những điều trị này có hiệu quả như đối với bệnh nhân không nhiễm HIV. UVB băng hẹp được dung nạp tốt và có hiệu quả. UVB băng rộng là một lựa chọn thay thế. Trong trường hợp điều trị thất bại có thể thay thế quang hoá liệu pháp (tại chỗ = tắm hoặc bôi kem PUVA, hoặc PUVA toàn thân). Còn chưa biết về tương tác giữa các thuốc chống vẩy nến đã đề cập với các chất kháng retrovirus. Gần đây, có một vài “chất sinh học” đã được giới thiệu để điều trị vẩy nến. Những hợp chất này tương tác đặc hiệu với những thành tố nhất định của phản ứng viêm trong vẩy nến, ví như TNF alpha và gây thêm suy giảm miễn dịch. Cho đến nay mới chỉ có thể thấy trên y văn các báo cáo trường hợp về điều trị thành công cho bệnh nhân nhiễm HIV (Bartke 2004, Ting 2006, Sellam 2007).

**Hội chứng Reiter:** Hội chứng Reiter được coi như là một biến thể của vẩy nến ở những bệnh nhân mang HLA B27. Bệnh mạn tính-tái phát hiếm gặp này chủ yếu xảy ra trên nam thanh niên, tỷ lệ mới mắc ở nam giới nhiễm HIV cao hơn trong quần thể chung (0,6% đến 6%; Kaye 1989). Gần đây nó được mô tả là một triệu chứng của IRIS.

Tam chứng cổ điển bao gồm: viêm niệu đạo (tiết dịch niệu đạo vàng vô khuẩn), viêm kết mạc (thanh dịch hoặc mủ) và viêm khớp (chủ yếu các khớp gối, bàn chân hoặc cẳng chày; gây đau và dẫn đến mất vận động). Tam chứng này gặp ở khoảng 30% các bệnh nhân. Ngoài ra, có

thể thấy các triệu chứng toàn thân (các cơn sốt, khó chịu, tăng bạch cầu, tăng tốc độ máu lắng) và tổn thương da. Tổn thương da có đặc điểm hồng ban với các mụn mủ gan tay và gan chân, và mụn hơn thì có các tổn thương dày sừng, bong vảy và xuất tiết được biết đến như là da dày sừng tăng tiết nhầy [*keratoderma blenorrhagicum*, trước đây gọi là vảy nến mụn mủ kèm lậu]. Có thể gặp các mảng vảy nến cũng như viêm vành quy đầu điển hình biểu hiện bằng các mảng đóng vảy khô ở người đã cắt bao quy đầu và các loét nông, ẩm, ngoằn ngoèo, không đau có rìa hơi gồ ở người chưa cắt bao quy đầu.

Chẩn đoán phụ thuộc vào dạng biểu hiện điển hình của viêm khớp cộng với một hay nhiều triệu chứng lâm sàng đã đề cập. Phải loại trừ viêm niệu đạo do lậu hoặc chlamydia bằng các phương pháp vi sinh vật. Viêm khớp vảy nến sẽ có các dấu hiệu lâm sàng khác của vảy nến (những thay đổi móng) và không có sốt.

Ban đầu nên cho điều trị triệu chứng bằng các thuốc chống viêm không steroid, hoặc có thể dùng corticosteroid (điều trị xung liều cao ngắn ngày). Acitretin (25-75 mg/ngày) kết hợp với các corticosteroid fluorinat dùng tại chỗ cũng đã chứng tỏ là có hiệu quả. Bên cạnh đó, sulfasalazine đã được dùng thành công. Viêm khớp cũng được điều trị bằng vàng uống. Doxycycline cũng đã được báo cáo là gây thoái triển bệnh (Neumann 2003). Có một báo cáo về việc dùng thành công infliximab ở một bệnh nhân có hội chứng Reiter mà không hề có tác dụng bất lợi trên tải lượng virus HIV (Gaylis 2003).

**Ghê:** Ghê có thể thấy trên khắp thế giới; tỷ lệ hiện mắc từ < 1% đến 30% tùy thuộc bối cảnh kinh tế xã hội. Ghê có đặc điểm là cực kỳ ngứa, nhất là về đêm. Nói chung diện mạo lâm sàng không khác biệt so với những người HIV âm tính. Có thể thấy các rãnh đỏ mảnh (đường hình chữ S hoặc đường thẳng) ở vùng kẽ ngón tay, phía gan tay của các khớp bàn tay, vú, nách, vùng quanh rốn hoặc thân dương vật. Có thể có một sẩn nhỏ hoặc mụn ở một đầu tận. Trầy da và/hoặc các nhiễm trùng thứ phát khiến cho việc xác định rãnh khó khăn. Có thể thấy phát ban kiểu chàm toàn thân. Điển hình thì thấy các cục sẩn ngứa đỏ nâu ở bẹn hoặc ở vùng sinh dục. Những u hạt ghê này có thể tồn tại nhiều tháng, thậm chí cả sau khi điều trị thành công.

Trong trường hợp suy giảm miễn dịch tế bào nặng, có thể xuất hiện ghê vảy hoặc ghê Na-Uy. Bên cạnh bệnh nhân HIV, những người suy nhược về mặt thể chất nói chung hoặc tinh thần cũng bị. Từ hàng tuần đến hàng tháng, các tổn thương kiểu chàm được bao phủ bởi vảy giống như chất a-mi-ăng trải rộng trên nhiều vùng và các mảng này có thể nhầm là vảy nến. Ghê vảy cực kỳ dễ lây nhiễm và mang theo nhiều con ghê hơn ghê thường – tới 10.000 con/g vảy.

Tiền sử ngứa không thoái triển và dai dẳng gợi ý đến ghê. Chẩn đoán dựa vào bệnh cảnh lâm sàng và chứng minh bằng cách tìm thấy con ghê, trứng hoặc các giọt phân trong vảy (soi kính vảy đã được nhỏ KOH). Về mặt mô học, ghê cái có thể nhìn thấy được trong lớp sừng.

Tiến hành bôi duy nhất kem permethrin 5% (bôi toàn thân từ cằm cho tới ngón chân, thường bỏ qua mặt; để thuốc trên da trong 8 giờ, sau đó tắm sạch). Trong trường hợp ghê đóng vảy, phải loại bỏ vảy trong vài ngày (mỡ salicylic) và phải lặp lại điều trị sau 3-4 ngày. Các điều trị thay thế là: hexachlorcyclohexane (lindane), benzoylbenzoate, tinh chất pyrethrum hoặc allethrin/piperonylbutoxid, tất cả phải bôi trong 3 ngày. Điều quan trọng là điều trị tất cả những người tiếp xúc cũng cùng một lúc.

Đồ vải và bộ đồ giường phải thay hàng ngày. Tùy thuộc vào diện mạo lâm sàng, đôi khi có khuyến cáo một đợt điều trị sau đó một tuần (“ngày an toàn”). Trong trường hợp suy giảm miễn dịch nặng, cũng phải điều trị cả da đầu.

Nếu trên 50% da bị tổn thương hoặc đã xuất hiện bệnh tái phát vài lần thì có khuyến cáo kết hợp điều trị bọ sừng/tại chỗ với điều trị toàn thân bằng ivermectin. Điều trị 2 viên (mỗi viên 6 mg; khoảng 200µg/kg) và lặp lại sau 1 tuần nói chung là đủ. Cần chú ý tới biểu hiện ở móng mà điều trị ivermectin là không đủ (Ohtaki 2003). Ivermectin không được cấp phép cho chỉ định này. Không có báo cáo về các biến chứng sau liệu pháp này ở bệnh nhân nhiễm HIV (Dourmishev 1998). Các biện pháp vệ sinh để phòng nhiễm trùng tiếp xúc là cực kỳ quan trọng.

**Viêm da đầu:** Tỷ lệ mới mắc trong quần thể chung ước tính là 3-5% các nam thanh niên. Nấm men ưa lipid *Malassezia furfur* (tên trước đây là *Pityrosporum ovale*) được cho là có liên quan đến sinh bệnh học. Ở đây dưới typ đặc hiệu tỏ ra quan trọng hơn mật độ quần cư. Trong nhiễm HIV, 20-60% bị bệnh tùy thuộc vào tình trạng miễn dịch. Viêm da đầu mới xuất hiện hoặc đợt cấp của viêm da đầu nhẹ ở một bệnh nhân đã biết HIV dương tính có thể chỉ điểm chuyển đảo huyết thanh từ trạng thái thâm lạng sang trạng thái có triệu chứng (Ippolito 2000).

Những vùng nhiều tuyến tiết nhờn như da đầu, trán, lông mày, nếp cánh mũi, phía trước xương ức, giữa hai xương bả vai, ống tai ngoài và vùng sau tai xuất hiện vảy dầu màu ngà vàng và đóng vảy trên các mảng hồng ban nhẹ cho đến rất đỏ. Tổn thương có thể ngứa. Bệnh cảnh lâm sàng là điển hình ở hầu hết các trường hợp. Việc phân biệt với vảy nến có thể khó khăn cả về lâm sàng và mô học. Ban đầu các thể khác của chàm như viêm da tiếp xúc dị ứng và viêm da đặc ứng có thể có biểu hiện tương tự. Do vai trò sinh bệnh của *Pityrosporum*

*ovale*, dùng các thuốc chống nấm tại chỗ như kem ketoconazole, các imidazole hoặc triazole khác, hoặc lựa chọn thay thế selen sulfide, metronidazole và dithranol hoặc lithiumsuccinate liều thấp và kem kẽm sulfate. Ngoài ra, kem pimecrolimus 1% là biện pháp thay thế ở bệnh nhân không đáp ứng với thuốc chống nấm (de Moraes 2007). Đối với da đầu, dùng dầu gội chống nấm, các chế phẩm chứa kẽm pyrithione hoặc hắc ín. Trong những trường hợp nặng, dùng các thuốc chống nấm toàn thân: ketoconazole (1 x 200 mg/ngày), itraconazole (1 x 100 mg/ngày) hoặc terbinafine (250 mg/ngày) (Gupta 2004, Kose 2005).

**Giang mai:** Nhìn chung giang mai ở bệnh nhân nhiễm HIV không khác biệt về mặt lâm sàng so với giang mai ở người có miễn dịch toàn vẹn. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân, các biểu hiện không điển hình làm phức tạp thêm chẩn đoán lâm sàng và huyết thanh cũng như điều trị. Ở giang mai tiên phát, xuất hiện các săng [*chancre*] đau ở hậu môn hoặc miệng. Có thể vẫn thấy các săng tồn tại dai dẳng khi xuất hiện ngoại ban của giang mai thứ phát và các triệu chứng như nổi hạch toàn thân. Ở giang mai thứ phát, tổn thương da có thể loét và hình thành vảy dày (vỏ sò giang mai [*rupia syphilitica*]) kèm theo sốt cao và bệnh nặng. Diễn biến không thông thường nếu không muốn nói là hiếm gặp này của giang mai với tên gọi giang mai “ác tính” gặp ở 7% các giang mai liên quan nhiễm HIV. Ngoài ra, có những mô tả giang mai thần kinh sớm và một thời kỳ âm thầm rất ngắn trước khi khởi phát triệu chứng tam phát của giang mai. Giang mai thần kinh một phần là do giảm hàng rào máu não và thất bại trong việc dùng benzathine penicillin G để phòng giang mai thần kinh ở những bệnh nhân này. Việc phiên giải huyết thanh học giang mai, nhất là ở những bệnh nhân nhiễm trùng lặp lại và suy giảm miễn dịch nặng, có thể bị phức tạp hoá bởi các kết quả âm tính giả và kháng thể tồn tại lâu dài. Do đó có khuyến cáo xác nhận nhiễm trùng *T. pallidum* ở bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào nghi ngờ giang mai bằng các bằng chứng trực tiếp (kính hiển vi nền đen, thử nghiệm kháng thể huỳnh quang trực tiếp của chất xuất tiết hoặc các mẫu sinh thiết).

Điều trị khuyến cáo đối với giang mai sử dụng penicillin cho tất cả các giai đoạn của bệnh không thay đổi trong vòng 60 năm qua. *T. pallidum* đã xuất hiện đề kháng với các macrolide (erythromycin, azithromycin) nhưng không kháng penicillin. Điều trị giang mai, theo như khuyến cáo của CDC, WHO và Hiệp hội STD Đức (DSTDG) là như nhau cho bệnh nhân nhiễm HIV và không nhiễm HIV. Tuy nhiên có khuyến cáo không dùng benzathine penicillin G ở những bệnh nhân chưa thể loại trừ được giang mai thần kinh sớm. Nếu nghi ngờ giang mai thần kinh và bệnh nhân từ chối chọc dịch não tủy thì nên cho penicillin G liều cao (6x5 triệu hoặc 3x10 triệu TM) trong 2 (giang mai sớm) hoặc 3 tuần (giang mai muộn).

Ceftriaxone 1-2 g/ngày TB hoặc TM trong 10 ngày (giang mai sớm) hoặc 2 tuần (giang mai muộn) được dùng rộng rãi nhưng không phải là một thay thế được công nhận.

Phác đồ chuẩn cho giang mai sớm (giang mai tiên phát và thứ phát sớm cho đến 1 năm sau nhiễm) là procaine penicillin G, 1,2 triệu đơn vị TB/ngày trong 14 ngày, hoặc benzathine penicillin G, 2,4 triệu đơn vị TB liều duy nhất, tiêm ở các vị trí khác nhau.

Giang mai muộn (bất kỳ giai đoạn nào của bệnh từ sau nhiễm 1 năm trở ra và bất kỳ giang mai nào không rõ thời gian, ngoại trừ giang mai thần kinh) được điều trị như giang mai sớm nhưng trong 3 tuần thay vì 2 tuần. (Chi tiết hơn về đồng nhiễm HIV và *T.pallidum*, xem Chương “HIV và các bệnh lây truyền qua đường tình dục”). Nên đánh giá bệnh nhân nhiễm HIV về mặt lâm sàng và huyết thanh học đối với thất bại điều trị sau khi điều trị 3, 6, 9, 12 và 24 tháng.

**Khô da:** Khô da là một biến chứng rất hay gặp của bất kỳ loại suy giảm miễn dịch nào. Trong thời kỳ tiền HAART, chúng tôi đã chẩn đoán khô da ở một phần ba số bệnh nhân nhiễm HIV (xem Bảng 1). Những bệnh nhân này phàn nàn da khô, ngứa và tình trạng lại nặng lên do bất kỳ kích thích nào. Nhìn chung những vấn đề da này rất giống viêm da đặc ứng (Rudikoff 2002) và có thể lên đỉnh điểm trong bệnh vẩy cá mắc phải. Tỷ lệ hiện mắc khô da ở những bệnh nhân nhiễm HIV đã giảm sau khi triển khai HAART nhưng đôi khi vẫn gặp ở những bệnh nhân đang dùng indinavir (Garcia-Silva 2000, Singh 2003). Vài năm trước chúng tôi đã trình bày rằng lớp lipid mỏng trên bề mặt da có thành phần khác biệt ở bệnh nhân nhiễm HIV, nhưng không giảm về mặt số lượng (C. Semrau: dữ liệu chưa công bố, luận văn tiến sỹ).

Điều trị da ngứa khô bằng cách bôi thuốc làm mềm chứa 5 đến 10% urea hoặc 3 đến 4% acid lactic và dexpanthenol. Nếu bệnh nhân tắm quá nhiều, nên giảm tần suất xuống 1 lần tắm mỗi ngày (cách ngày) và nên khuyến cáo 1 đến 2 lần tắm dầu mỗi tuần. Trong trường hợp viêm nặng và nứt kẽ (chàm rạn [*eczema craquele*]) dùng corticosteroid lớp 3 hoặc lớp 4 rất hữu ích trong việc giảm các triệu chứng của người bệnh. Không nên dùng các thuốc này lâu quá 3 đến 5 ngày.

## **Phụ lục 2:**

### **Bệnh da và niêm mạc liên quan đến các thuốc kháng retrovirus**

#### *1. Các chất ức chế enzyme sao mã ngược tương tự nucleoside (NRTI)*

**AZT, zidovudine, Retrovir™:** Phát ban do thuốc (6 %) chủ yếu là dát, hiếm khi có các phản ứng nặng như hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson, vân đen móng do thuốc, nhiễm sắc tố và phát ban li-ken niêm mạc, viêm mạch, mày đay, ngứa, vẩy mồ hôi (5-19 %), loét lưỡi.

**ddI, didanosine, Videx™:** Phát ban do thuốc và ngứa (4 %), hồng ban đa dạng, khô miệng (30 %), đỏ da sần Ofuji.

**d4T, stavudine, Zerit™:** Phát ban do thuốc có sốt.

**3TC, lamivudine, Epivir™:** Ngoại ban, viêm mạch, nhạy cảm ánh sáng, tăng sắc tố từng đường trên móng, rụng tóc, viêm quanh móng, cảm móng chân.

**FTC, emtricitabine, Emtriva™:** Ngoại ban, nhất là kết hợp với ddI và efavirenz (10 %), căn nguyên chưa xác định.

**ABC, abacavir, Ziagen™:** Ngoại ban dát sần, hội chứng quá mẫn (5 %) sau 9 (3-42) ngày, thường kèm theo các vấn đề hô hấp, buồn nôn và nôn, tăng transaminase gan. Bất kỳ nghi ngờ gì về hội chứng quá mẫn đều buộc phải ngừng ngay điều trị (Clay 2002). Phơi nhiễm lại với abacavir là chống chỉ định (các phản ứng nặng, đôi khi chết người). Về chi tiết xử trí hội chứng quá mẫn abacavir, xem dữ liệu đăng ký thuốc xếp vần abc.

**Tenofovir, Viread™:** hiếm khi ngoại ban.

## 2. Các chất ức chế enzyme sao mã ngược tương tự không phải nucleoside (NNRTI)

**Nevirapine, Viramune™:** thường phát ban do thuốc (33 %), các phản ứng nặng 6 % (chủ yếu trong vòng 6 tuần đầu điều trị), hội chứng Stevens-Johnson 0.5 %, và ít trường hợp hoại tử ly thượng bì nhiễm độc. Các phản ứng do thuốc ít gặp hơn (22 %), khi bắt đầu điều trị với liều thấp và tỷ lệ mắc rất thấp nếu bệnh nhân có HLA-Cw 8 được loại ra khỏi danh sách điều trị nevirapine (Gatanga 2007). Cetirizine, với tư cách thuốc dùng dự phòng, là không hiệu quả (Launay 2004). Phải ngừng điều trị ở 3-5 %. Các lý do là phản ứng ngoài da nặng, ngoại ban có sốt, viêm kết mạc, đau chi, viêm màng não, tăng bạch cầu ái toan (hội chứng DRESS = Phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân [*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*]; Bourezane 1998, Lanzafame 2001), đôi khi rụng tóc lan toả. Ngoại ban thường gặp ở phụ nữ hơn gấp 7 lần, và tỷ lệ ngừng điều trị ở phụ nữ cao gấp 3,5 lần khi so sánh với nam giới (Bersoff-Matcha 2001). Theo báo cáo của nhà sản xuất (Boehringer Ingelheim, February 2004), phải lường đến biến chứng chủ yếu trong 6 tháng đầu điều trị (tới 18 tháng). Trong giai đoạn này, thường có các phản ứng ngộ độc gan có tăng

cao transaminase và ngoại ban. Những bệnh nhân, nhất là phụ nữ trên 40 còn chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào (tế bào CD4 > 250/ $\mu$ l), thì đặc biệt có nguy cơ.

**Delavirdine, Rescriptor<sup>TM</sup>**: Ban dát sần hoặc hồng ban kèm theo ngứa hoặc không lên tới 50%, bắt đầu 2-3 tuần sau khi bắt đầu điều trị và hay gặp nhất ở thân mình và cánh tay. Ngoại ban nhẹ không có các biến chứng khác có thể thoái triển tự nhiên mà không cần ngừng điều trị.

**Efavirenz, Sustiva<sup>TM</sup>**: Thường là các ngoại ban dát hoặc mày đay (11 %). Ngoại ban nhẹ có thể thoái triển tự nhiên mà không cần ngừng điều trị. Trong trường hợp có các biến chứng thì cần ngừng điều trị. Teo mỡ.

### 3. Các chất ức chế protease (PI)

**Saquinavir, Invirase<sup>TM</sup>**: Loét áp-tơ ở miệng (6 %), viêm loét miệng, ngoại ban (4 %), hiếm gặp hội chứng Stevens-Johnson, phát ban dạng phỏng, viêm nang lông sần ngứa.

**Ritonavir, Norvir<sup>TM</sup>**: ngoại ban (0,9-2,6 %), viêm nang lông sần ngứa (8 %), dị cảm quanh miệng (25 %).

**Indinavir, Crixivan<sup>TM</sup>**: Ở nhiều bệnh nhân quan sát thấy hội chứng khô với da rất khô, miệng và mắt khô. Bên cạnh đó ngoại ban thường là sần và rất ngứa, có thể bị ở mặt ngoài của cánh tay, thân trên và đặc biệt là cạnh cổ. Chẩn đoán phân biệt: phát ban sần ngứa (viêm nang lông). Viêm quanh móng (giống u hạt sinh mù) và cắn móng chân, rụng tóc lan toả mức độ nhẹ (12 %), rụng lông tóc dài và lông tơ lan toả ở mức độ nặng chiếm 1-2 %. Tụ máu và tràn máu khớp ở bệnh nhân bệnh ưa chảy máu. Loạn dưỡng mỡ (“Bụng Crixiv”, vai trâu, teo mỡ ở mặt, v.v), hội chứng chuyển hoá và tăng bilirubin máu không triệu chứng.

**Nelfinavir, Viracept<sup>TM</sup>**: Ngoại ban (không hay gặp), viêm quanh móng (ca đơn lẻ, Dominguez 2007).

**Amprenavir, Agenerase<sup>TM</sup>**: Ngoại ban (3 %, chủ yếu bắt đầu trong tuần điều trị thứ hai, Pedneault 2000), dị cảm quanh miệng.

**Atazanavir, Reyataz<sup>TM</sup>**: Ngoại ban (Goldsmith 2003), tăng bilirubin máu, trong một số trường hợp có vàng da và vàng củng mạc (Orrick 2004).

**Lopinavir/r, Kaletra<sup>TM</sup>**: Ngoại ban (không hay gặp). Rối loạn phân bố mỡ.

### 4. Các chất ức chế xâm nhập

**T-20, Enfuvirtide, Fuzeon<sup>TM</sup>**: Ban đỏ và cứng ở vị trí tiêm (96%, hầu hết là bắt buộc), ngoại ban <1% (Ball 2003).



## 22. HIV và các Bệnh Lây Truyền qua Đường Tình Dục

T. Lorenzen, Katrin Graefe

Người dịch: BS. Phạm Bá Đà

### Giang mai

Bệnh giang mai do *Treponema pallidum* gây nên. Nguy cơ lây truyền cao nhất ở những giai đoạn sớm của bệnh, đặc biệt khi có những vết loét ở da hay niêm mạc. Chỉ cần một lần sinh hoạt tình dục không được bảo vệ duy nhất thì nguy cơ lây truyền cũng đã vào khoảng 30 đến 60%. Cũng như những bệnh lây truyền qua đường tình dục (BLTQTD) khác, giang mai tạo thuận lợi cho việc lây truyền HIV do những thương tổn ở niêm mạc đường sinh dục. Ở một vài vùng của Châu Âu và Bắc Mỹ, tỷ lệ mắc bệnh giang mai đã gia tăng trong 10 năm qua lên đến những mức đã từng thấy vào giữa thế kỷ 20. Ở một vài thành phố lớn, con số bệnh nhiễm mới được chẩn đoán đã tăng gấp nhiều lần. Tỷ lệ mắc bệnh giang mai cao nhất ở châu Âu trong năm 2006 là ở vùng Baltic.

### Triệu chứng

Bệnh giang mai cổ điển tiến triển qua bốn giai đoạn, liệt kê ở Bảng 1:

<b>Bảng 1: Diễn biến của bệnh giang mai cổ điển</b>		
<b>Giai đoạn</b>	<b>Các biểu hiện lâm sàng đặc hiệu</b>	<b>Thời gian từ lúc bị nhiễm</b>
Giang mai I	Ulcus durum (loét cứng)/săng	khoảng 3 tuần
Giang mai II	Ngoại ban lan toả	khoảng 6-8 tuần
Giang mai III	Củ giang mai, gôm	vài năm
Giang mai IV	Giang mai thần kinh, liệt tiến triển	hàng chục năm

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV, thời kỳ tiềm ẩn giữa giai đoạn II và các giai đoạn cuối III và IV có thể là ngắn hơn thường lệ một cách rõ rệt. Trong một vài trường hợp, các triệu chứng của những giai đoạn khác nhau có thể hiện diện cùng một lúc.

Hơn nữa, người ta cũng đã mô tả những biểu hiện bất thường như loét da hay hoại tử da rất rõ, sốt cao và mệt mỏi. Những dấu hiệu lâm sàng này nếu xảy ra thì được gọi là *giang mai ác tính (Lues maligna)* (Gregory 1990).

Một bệnh cảnh bất thường khác ở những bệnh nhân nhiễm HIV là khả năng tái hoạt động nội sinh sau một lần nhiễm *Treponema pallidum* trước đó.

## **Chẩn đoán**

Xét nghiệm thường quy phát hiện giang mai với TPHA, TPPA hoặc VDRL có thể là không đáng tin cậy ở bệnh nhân nhiễm HIV. Những kết quả âm tính giả có thể được giải thích bằng sự sản sinh không đủ kháng thể hoặc bằng sự ức chế sản xuất IgM do những nồng độ IgG quá cao. Trong trường hợp nghi ngờ, nên làm những xét nghiệm đặc hiệu như là FTA-ABS (IgG và IgM) hoặc là xét nghiệm cardiolipin.

Ở những tổn thương da hay niêm mạc, nên soi kính hiển vi nền đen để tìm trực tiếp *Treponema pallidum*.

Ở những trường hợp đã biết nhiễm bệnh bằng huyết thanh chẩn đoán, nên thực hiện việc khám thần kinh, nhất là trên những bệnh nhân nhiễm HIV, bởi do các giai đoạn lâm sàng thường không còn tách biệt nữa. Những bệnh nhân có các triệu chứng thần kinh nên được xét nghiệm dịch não tủy, vì điều này đặc biệt quan trọng để quyết định kiểu loại điều trị (tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch).

## **Điều trị**

Điều trị giang mai nên được hiệu chỉnh tùy theo giai đoạn của bệnh.

Những khuyến cáo đối với các giai đoạn sớm của giang mai bao gồm 3 liều tiêm bắp benzathine penicillin 2.4 triệu đơn vị dùng cách quãng mỗi tuần (khuyến cáo của các tác giả Anh-Mỹ: chỉ 2 liều).

Trong trường hợp không dung nạp penicillin, có thể dùng doxycycline (2 x 100 mg), tetracycline (4 x 500 mg) hay erythromycin (4 x 500 mg) bằng đường uống trong 4 tuần lễ, nhưng những thuốc này được xem là kém hiệu quả so với penicillin. Vì lý do này, nên điều trị người bệnh với phác đồ tương tự như khi dùng trong giang mai thần kinh.

Giang mai thần kinh thường được điều trị với 5 triệu đơn vị benzylpenicillin mỗi 4 giờ trong 21 ngày. Những khuyến cáo khác thì thích dùng benzylpenicillin trong 14 ngày hơn, tiếp sau đó thêm 3 liều tiêm bắp 2.4 triệu đơn vị benzathine penicillin dùng cách quãng mỗi tuần.

Trong trường hợp không dung nạp penicillin, giang mai thần kinh còn có thể được điều trị với 2g ceftriaxone, ngày một lần trong 14 ngày. Những nghiên cứu quan sát mô tả ở những nhóm nhỏ gợi ý rằng ceftriaxone có hiệu quả tương đương với penicillin trong điều trị giang mai. Tuy nhiên, phản ứng chéo cũng có thể xảy ra.

Lúc đó điều trị được chọn thay thế là doxycycline 2 x 100-200 mg mỗi ngày hay erythromycin 4 x 500 mg mỗi ngày trong ít nhất 3 tuần. Khi điều trị với macrolides, nên lưu ý đến khả năng xuất hiện kháng thuốc (Lukehart 2004).

Khi bắt đầu điều trị bệnh giang mai, nên lưu ý đến khả năng phản ứng Jarisch-Herxheimer có thể xảy ra. Phản ứng này là do sự giải phóng một lượng lớn độc tố vi khuẩn sau khi dùng liều kháng sinh đầu tiên. Do sự khởi động các chất trung gian gây viêm, bệnh nhân có thể có các biểu hiện rét run, sốt, viêm khớp hay đau cơ. Người ta có thể phòng tránh, hay ít ra cũng là làm giảm nhẹ các triệu chứng của phản ứng Jarisch-Herxheimer bằng cách dùng 25-50 mg prednisolone trước liều kháng sinh đầu tiên.

Nên kiểm tra bằng huyết thanh chẩn đoán sau khi điều trị bệnh giang mai vào tháng thứ 3, 6 và 12. Cũng nên đặt vấn đề kiểm tra hàng năm bởi do khả năng tái hoạt động nội sinh hay tái nhiễm ở vài bệnh nhân.

---

## **Bệnh lậu**

Bệnh lậu do *Neisseria gonorrhoea*, một song cầu khuẩn, gây nên. Điển hình thì vi khuẩn định khu ở niêm mạc đường tiết niệu-sinh dục, nhưng bệnh cũng có thể xảy ra qua đường miệng hay hậu môn. Lây truyền hầu như là hoàn toàn thông qua hoạt động tình dục (ngoại trừ: viêm kết mạc trẻ sơ sinh), và thời kỳ ủ bệnh khoảng từ 2 đến 10 ngày. Đồng nhiễm với Chlamydia xảy ra thường xuyên.

### **Triệu chứng**

Ở đàn ông, các triệu chứng đầu tiên là rối loạn tiểu tiện và đau niệu đạo. Một dấu hiệu điển hình là tiết dịch mủ từ niệu đạo, đặc biệt là vào buổi sáng (“bonjour-drop”; tạm dịch: “giọt sương ban mai”). Nếu không được điều trị, nhiễm trùng có thể lan lên trên và gây nên viêm tiền liệt tuyến hay viêm mào tinh hoàn, dẫn đến những triệu chứng như là đau ở vùng tầng sinh môn hay đau vùng bìu hoặc là sưng nề bìu.

Ở phụ nữ, diễn biến bệnh lậu đôi lúc không có triệu chứng, dù rằng vẫn có thể có tiết dịch âm đạo hay đái ra mủ xảy ra. Tổn thương cổ tử cung và phần phụ hiếm có, nhưng nếu bệnh không được chữa, bệnh có thể dẫn đến bệnh lý viêm nhiễm tiểu khung với di chứng vô sinh về sau.

Những biểu hiện ngoài sinh dục của bệnh lậu có khi là viêm họng hay viêm trực tràng.

Những bệnh nhiễm toàn thân với các triệu chứng như là rét run, sốt, viêm khớp hay viêm nội tâm mạc hiếm khi xảy ra (Rompalo 1987).

### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán bệnh lậu được xác định bằng kính hiển vi. Khi nhuộm xanh methylene hay nhuộm gram, người ta có thể tìm ra dấu vết của song cầu nội bào *Neisseria gonorrhoea*. Cách chẩn đoán này có thể được thực hiện trực tiếp trong vòng vài phút ở rất nhiều nơi. Những phương pháp khác, như là huyết thanh chẩn đoán, PCR hay nuôi cấy trong labô cũng rất chính xác, nhưng phức tạp hơn và tốn kém hơn.

## **Điều trị**

Một bệnh lậu đơn thuần thường được điều trị với một liều duy nhất ciprofloxacin 500 mg, uống. Những kháng sinh khác có hiệu lực là Levofloxacin 250 mg hay Ofloxacin 400 mg.

Gần đây, các chương trình giám sát quốc tế đã báo cáo một con số ngày càng tăng các vi khuẩn đề kháng fluoroquinolone được phân lập. Do đó, CDC gợi ý một liều duy nhất cefixime 400 mg, uống hay ceftriaxone 125 mg, tiêm bắp để điều trị bệnh lậu ở những người bệnh có nguy cơ cao. Tiêm bắp spectinomycin cũng là một lựa chọn, nhưng nó chỉ có hiệu quả trong nhiễm trùng niệu- sinh dục hay nhiễm trùng hậu môn- trực tràng, chứ không hiệu quả trong viêm họng do lậu (CDC 2004). Vì những lý do này, một trị liệu thực dụng và vừa đủ có vẻ là một liều duy nhất azithromycin 1 g, hoặc là doxycycline 100 mg mỗi ngày 2 lần, trong 7 ngày. Những lựa chọn điều trị đó cũng chữa được đồng nhiễm với các chủng chlamydia (xem chương sau).

Trong tất cả mọi trường hợp bệnh lậu, những người bạn tình nên được xem xét khả năng mắc bệnh và điều trị khi cần thiết.

## **Nhiễm Chlamydia**

Tỷ lệ mắc bệnh do *Chlamydia trachomatis* gần gấp đôi tỷ lệ nhiễm bệnh lậu. Các chủng huyết thanh D-K gây nên những bệnh nhiễm trùng tiết niệu-sinh dục và, nếu được lây truyền dọc, sẽ gây nên viêm kết mạc hay viêm phổi ở trẻ sơ sinh.

Những chủng huyết thanh L1-3 gây nên bệnh Lymphogranuloma venereum (u hạt lymphô hoa liễu). Bệnh này thường được xem là một bệnh nhiệt đới, hiếm khi xảy ra ở những nước công nghiệp hoá. Tuy nhiên, trong vài năm nay, Lymphogranuloma venereum đã có một cuộc hồi sinh ở Châu Âu và Mỹ (Gotz 2004, Krosigk 2004). Những đợt dịch như đã mô tả

đang được những cơ quan có thẩm quyền giám sát quốc gia và quốc tế điều tra, chủ yếu nhằm vào các chiến lược xử lý bệnh.

### **Triệu chứng**

Ở đàn ông, nhiễm trùng sinh dục do Chlamydia thường là không có triệu chứng. Nếu có triệu chứng, chúng thường biểu hiện như tiết dịch niệu đạo, đau mơ hồ hay đau dạng nóng rát vùng sinh dục. Cũng giống như trong bệnh lậu, viêm mào tinh, viêm tiền liệt tuyến hay viêm trực tràng có thể xảy ra. Cũng có thể có hội chứng Reiter với tam chứng viêm khớp phản ứng, viêm kết mạc và viêm niệu đạo.

Ở phụ nữ, nhiễm trùng do Chlamydia thường không có triệu chứng gì. Nhưng trong khoảng 20% bệnh nhân nữ, những triệu chứng không đặc hiệu như dịch mù âm đạo, đái nóng rát, hay thường gặp hơn là đái nhiều có thể xảy ra như là biểu hiện của viêm niệu đạo hay viêm cổ tử cung. Một vài người bệnh cũng than phiền về bệnh lý viêm nhiễm tiểu khung bao gồm cả viêm phần phụ. Mẫu bệnh lý này có thể dẫn đến những biến chứng về sau như là vô sinh hay có thai ngoài tử cung do tắc nghẽn vòi trứng.

Trong bệnh Lymphogranuloma venereum, một tổn thương tiên phát xảy ra ở vị trí đi vào. Vài tuần lễ sau đó, một hạch sưng đau xuất hiện và ngày càng lộ rõ ra chủ yếu ở một bên. Những hạch lymphô sưng to này có thể phát triển thành một hạch lớn, có khuynh hướng loét ra, có khả năng gây thành sẹo và phù bạch mạch.

### **Chẩn đoán**

Người ta có thể chẩn đoán nhiễm trùng do Chlamydia đơn thuần chỉ dựa vào các triệu chứng lâm sàng. Các phương pháp khuếch đại gen (PCR, LRC) là những phương pháp tốt nhất để xác định chẩn đoán. Độ nhạy là cao hơn, trong lúc độ đặc hiệu là hầu như bằng những kết quả có được từ nuôi cấy (Morre 2005). Để có được những kết quả tốt nhất, nên dùng một mẫu bông gòn khô để thu gom các tế bào biểu mô, và phải gửi ngay đến phòng thí nghiệm trong vật dụng bảo quản khô.

Cũng có thể dùng những xét nghiệm trực tiếp khác như là ELISA hay miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, nhưng những xét nghiệm này không đủ tính nhạy ở những cộng đồng dân cư có tỷ lệ mắc bệnh thấp.

### **Điều trị**

Điều trị được chọn lựa là doxycycline, 2 x 100 mg trong 7 ngày. Các phác đồ hướng dẫn điều trị quốc tế cũng khuyến cáo dùng 1 g azithromycin, liều duy nhất, như là một trị liệu có hiệu

lực tương đương, nhưng chi phí lại gấp đôi so với doxycycline ở nhiều nước. Ngoài ra để thay thế, có thể dùng ofloxacin 2 x 200 mg hay erythromycin 4 x 500 mg trong 7 ngày.

Lymphogranuloma venereum cần được điều trị lâu hơn, với doxycycline dùng trong ít nhất là 3 tuần.

### **Bệnh hạ cam**

Bệnh hạ cam, còn được gọi tên là *Ulcus molle*, là do *Haemophilus ducreyi*, một vi khuẩn gram âm, gây nên. Đây là một bệnh nhiễm trùng gây thành dịch chủ yếu được tìm thấy ở những vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới của thế giới. Ở những nước công nghiệp hoá, bệnh chủ yếu được du nhập, với một số ít ca bệnh được báo cáo bởi những cơ quan có thẩm quyền trong nước đó.

#### **Triệu chứng**

Thời kỳ ủ bệnh thường thường khoảng 2-7 ngày. Sau khi lây nhiễm, một hay nhiều vết loét trông có vẻ bị xơ mòn có thể xuất hiện ở nơi đường vào, thường thường là những vị trí ở đường niệu-sinh dục hay quanh hậu môn. Những vết loét này điển hình là không bị chai cứng, không như những loét tiên phát của giang mai (từ đó mà có cái tên Latin *Ulcus molle=loét mềm*). Một cách điển hình thì chúng gây đau dữ dội. Trong gần một nửa số bệnh

nhân, các hạch bẹn sưng lên và rất đau, thường là một bên. Viêm quy đầu hay hẹp bao quy xảy ra ít hơn.

### **Chẩn đoán**

Thường khó xác định được chẩn đoán ca bệnh nghi hạ cam. Về mặt lâm sàng, những BLTQTD gây loét khác như là giang mai hay nhiễm trùng do *Herpes simplex* đều có những triệu chứng gần như là giống nhau. Bệnh phẩm phết từ vết loét đọc dưới kính hiển vi có thể cho thấy các vi khuẩn gram âm, nhưng chẩn đoán cần được xác định lại bằng nuôi cấy bệnh phẩm từ vết loét hay mụn từ một hạch lớn. Đôi khi, cũng phải cần đến sinh thiết vết loét để phân biệt nó với một u ác tính.

### **Điều trị**

Nên điều trị với một liều duy nhất 1 g azithromycin uống (Martin 1995). Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp, liều duy nhất, cũng có hiệu quả tương tự. Những điều trị thay thế khác là ciprofloxacin 2 x 500 mg trong 3 ngày hoặc là erythromycin 4 x 500 mg trong 4-7 ngày. Đối với những hạch lớn hoá mụn lũng nhùng, có thể chỉ định chọc hút mụn bằng kim.

### **Bệnh sùi mào gà**

Condylomata acuminata (bệnh sùi mào gà) do virus HPV (human papillomavirus) gây nên. Bệnh thường biểu hiện dưới dạng mụn cơm sinh dục, nhưng người ta cũng đã biết đến những định khu khác (miệng). Những bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ mắc phải mụn sùi sinh dục cao hơn.



Những vi sinh gây bệnh điển hình, HPV type 6 hay type 11, bình thường thì không được cho là có khả năng sinh ung thư. Dù rằng là ở bệnh nhân HPV cả nam lẫn nữ có nhiễm HIV thì loạn sản tế bào biểu mô được tìm thấy nhiều hơn ở những người không bị nhiễm bệnh HPV.

Bên cạnh sinh hoạt tình dục, lây truyền papillomavirus có thể là thông qua nhiễm trùng từ vết cắn và có lẽ là qua những vật dụng bị nhiễm bẩn. Nhưng yếu tố nguy cơ chủ yếu vẫn là số lượng bạn tình (Karlsson 1995).

### **Triệu chứng**

Thông thường, mụn sùi sinh dục không có triệu chứng cơ năng. Ngứa, nóng rát hay chảy máu thường hiếm và thường do chấn thương cơ học gây nên.

Thoái hoá ác tính của các nhiễm trùng sinh dục-tiết niệu do papillomavirus (HPV 16, 18, vv....) là biến chứng quan trọng nhất. Ngược với ung thư biểu mô cổ tử cung phối hợp với HPV, rất hiếm khi ung thư biểu mô sinh dục hay hậu môn phát triển trên nền bệnh Condylomata.

### **Chẩn đoán**

Condylomata acuminata là một chẩn đoán lâm sàng. Nên làm thêm các xét nghiệm chẩn bệnh trong trường hợp bệnh kéo dài mặc dù được điều trị hoặc là bệnh tái phát sớm. Cộng thêm với khám nghiệm mô bệnh học, có thể phát hiện trực tiếp HPV, kể cả việc xác định dưới kính hiển vi để chẩn đoán gián biệt giữa các type nguy cơ cao và nguy cơ thấp. Hiện nay, kỹ thuật này trong sản khoa nên được làm nếu có phương tiện trong trường hợp kết quả mô học mơ hồ (Ledger 2000).

### **Điều trị**

Điều trị mụn sùi sinh dục được thực hiện bằng phẫu thuật với dao điện, đông lạnh liệu pháp, nạo bằng thìa, hay laser liệu pháp. Cũng có thể can thiệp bằng hoá trị với podophyllin hay trichloroacetic acid. Người ta cũng đã khuyến cáo những phương pháp khác. Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, một can thiệp phẫu thuật được tiếp nối với một miễn dịch trị liệu phụ trợ bằng interferon beta hay với imiquimod (có thể là còn hiệu quả hơn), làm giảm tỷ lệ tái phát và có vẻ là chọn lựa tốt nhất cho bệnh nhân.

## 23. HIV và Bệnh Tim Mạch

*Till Neumann*

*Người dịch: BS. Phạm Bá Đà*

Những bất thường chuyển hoá là các tác dụng phụ thường gặp của trị liệu kháng retrovirus. Hoàn toàn dễ hiểu là tỷ lệ các bệnh lý tim có sớm so với tuổi và bệnh lý tim mạch sẽ tăng lên do kiểu dạng yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch tăng lên và triển vọng sống của những bệnh nhân nhiễm HIV cũng tăng (Fisher 2001, Neumann 2002a). Do vậy, chẩn đoán và điều trị các bệnh tim mạch phối hợp với HIV phải là một phần không thể tách rời của những quan điểm điều trị HIV hiện nay.

### **Bệnh mạch vành (BMV)**

Xơ vữa sớm ở những bệnh nhân nhiễm HIV đã được mô tả khá sớm sau khi trị liệu kháng retrovirus được áp dụng. Quan sát này được củng cố bởi một thử nghiệm tử thiết, thông báo lại một sự gia tăng đáng kể những mảng xơ vữa ở những người bị nhiễm HIV trong hai thập niên gần đây (Morgello 2002). Những số liệu này càng được củng cố thêm với sự phát hiện các điểm số calci hoá động mạch vành gia tăng ở những bệnh nhân HIV được điều trị với các chất ức chế protease (Robinson 2005, Meng 2002).

Ngược với những báo cáo ca bệnh và các thử nghiệm tử thiết phân tích ảnh hưởng của trị liệu kháng retrovirus trên tỷ suất nhồi máu cơ tim, những kết quả của các nghiên cứu quan sát lâm sàng có vẻ là không thống nhất. Cho đến nay, hai thử nghiệm lâm sàng lớn đã được công bố, và ở một trong hai thử nghiệm này, một phân tích hồi cứu trên 36.500 bệnh nhân, người ta không tìm được sự gia tăng nào về biến cố tim hay tim mạch (Bozzette 2003). Dù sao đi nữa, trong thử nghiệm thứ hai, nghiên cứu tiến cứu rộng lớn nhất cho đến nay, bao gồm hơn 23.000 bệnh nhân, người ta đã tìm thấy một sự gia tăng tỷ lệ nhồi máu cơ tim là 26% với mỗi năm dùng trị liệu kháng retrovirus (Friis-Moller 2003). Tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim có liên quan tới tăng sử dụng ức chế protease và được giải thích một phần bằng rối loạn mỡ máu (Friis-Møller N 2007).

Hiện nay phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra tác động của ART lên nhồi máu (Obel 2007). Do đó người ta dự đoán rằng ngừng HAART có thể làm giảm các bệnh lý tim mạch. Tuy nhiên, nghiên cứu SMART đã thấy rằng tỷ lệ bệnh tim mạch lại tăng lên ở bệnh nhân ngắt đoạn điều trị ARV so với bệnh nhân không ngắt đoạn điều trị, chứng tỏ tác động của ART lên nhồi máu cơ tim còn phức tạp hơn nhiều (El-Sadr WM 2006). Tuy nhiên, tỷ lệ chung về nhồi

máu cơ tim vẫn là nhỏ ở các thử nghiệm. Do vậy, các phác đồ điều trị nhiễm HIV hiện nay có thể là không gây tác động đáng kể trên tỷ lệ nhồi máu cơ tim và nỗi lo về các biến chứng tim mạch cần được đưa lên bàn cân để so với lợi ích rõ rệt của trị liệu kháng retrovirus. Dù sao đi nữa, cũng nên đưa việc phòng ngừa bệnh lý mạch vành vào trong thành phần của những biện pháp điều trị hiện nay đối với các bệnh nhân nhiễm HIV.

### **Phòng ngừa**

Phòng ngừa là chủ yếu, bởi vì bệnh lý tim mạch xảy ra hay không có liên quan chặt chẽ với các kiểu cách sống và những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được. Người ta đã chứng minh rằng những bệnh nhân nhiễm HIV thường biểu lộ nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch rõ nét (Neumann 2003, 2004a, 2004b). Đáng kể nhất là ở một số nước, tiêu thụ thuốc lá cao gấp hai đến ba lần so với cộng đồng dân cư không bị nhiễm HIV.

Thêm vào đó, người ta đã thông báo có một sự phối hợp giữa các thuốc kháng retrovirus với nồng độ lipid trong máu, ví dụ như tăng cholesterol máu và tăng triglycerid máu (Stocker 1998, Sullivan 1997). Những biến loạn lipid này có thể huỷ hoại những lợi ích của trị liệu kháng retrovirus với sự gia tăng nguy cơ bệnh mạch vành (Grover 2005). Những biến loạn lipid ban đầu được chứng minh với các chất ức chế protease, nhưng bây giờ thì một vài NRTIs và NNRTIs cũng đã được tìm thấy bằng chứng là có tác động bất lợi trên lipid nữa. Công thêm với tăng lipid máu, người ta cũng đã mô tả có đề kháng insulin phối hợp với PI (Behrens 1999, Noor 2001). Tuy nhiên, những PI mới như atazanavir có ảnh hưởng lên lipid thuận lợi hơn nhiều. Một số tác giả khác cho rằng có tác động của các kháng nguyên virus lên sự hình thành xơ vữa động mạch (Hsue 2007).

Phòng ngừa bệnh mạch vành được dựa trên cơ sở các hướng dẫn điều trị ở những bệnh nhân không bị nhiễm HIV (De Backer 2003; Bảng 1). Ngưng hút thuốc lá và chọn lựa thức ăn thích hợp cho sức khoẻ là những bước đầu tiên trong điều trị tăng cholesterol máu. Nên khuyến khích tiêu thụ nhiều trái cây, rau, bánh mì hạt thô và các sản phẩm sữa ít béo trong một tiết thực cân bằng về mặt năng lượng. Bước hai dựa vào các loại thuốc hạ lipid (Dube 2003). Người ta đã quan sát được những kết quả mỹ mãn khi dùng phối hợp statin (atorvastatin 10 mg/ngày) và fibrate (gemfibrozil 600 mg, ngày 2 lần) (Henry 1998). Tuy nhiên, coi chừng có thể có tăng nguy cơ tiêu cơ vân, và do vậy phải rất cẩn trọng.

**Bảng 1: Phòng ngừa bệnh mạch vành**

- 1) Ngưng hút thuốc lá
- 2) Chọn thức ăn phù hợp cho sức khoẻ
- 3) Bình thường hoá mỡ (lipid) máu
  - a. LDL-Cholesterol:
    - nguy cơ thấp (0-1 yếu tố nguy cơ): < 160 mg/dl (4,14 mmol/l)
    - nguy cơ vừa ( $\geq 2$  yếu tố nguy cơ): < 130 mg/dl (3,36 mmol/l)
    - nguy cơ cao (như BMV hay đái đường): < 100 mg/dl (2,59 mmol/l)
  - b. HDL-Cholesterol: > 35 mg/dl (0,90 mmol/l) (nguy cơ tăng > 40 mg/dl)
  - c. Triglycerides: < 200 mg/dl (5,17 mmol/l) (nguy cơ tăng < 150 mg/dl)
- 4) Tối ưu hoá trị số đường máu (HbA1c < 6.5 %)
- 5) Giảm lượng tiêu thụ rượu (< 15 g/ngày)
- 6) Chế độ luyện tập thường xuyên (1-2 giờ mỗi tuần)
- 7) Bình thường hoá cân nặng (BMI khoảng 21-25 kg/m<sup>2</sup>)
- 8) Tối ưu hoá huyết áp (tâm thu: < 130 mmHg, tâm trương < 85 mmHg)

Hơn nữa, điều trị statin có thể tương tác với chuyển hoá của các loại thuốc kháng retrovirus thông dụng. Đặc biệt là, một vài PIs hoạt động như những cơ chất cho enzym đồng dạng 3A4, một dưới nhóm của hệ thống cytochrome p450. Ức chế isoenzym 3A4 bởi thuốc kháng retrovirus có thể làm tăng nồng độ statin trong máu và, do đó, gây nên những tác dụng phụ (Dube 2000). Ngược với hầu hết những statin khác, pravastatin và fluvastatin không bị điều biến bởi isoenzyme 3A4. Do vậy, vài tác giả thích dùng hai loại thuốc này hơn để điều trị những bệnh nhân nhiễm HIV đang được chữa trị với các thuốc kháng retrovirus.

**Chẩn đoán**

Những bệnh nhân nhiễm HIV có các yếu tố nguy cơ tim mạch hoặc có tuổi cao nên được kiểm tra định kỳ về bệnh tim hàng năm, bao gồm một ECG lúc nghỉ ngơi và lượng giá nguy cơ bệnh tim mạch với sự trợ giúp của hệ thống SCORE (De Backer 2003). Thời gian giữa hai lần kiểm tra bệnh tim nên được rút ngắn trong trường hợp có nguy cơ cao về bệnh lý tim mạch. Những bệnh nhân có triệu chứng cũng cần được khám xét chi tiết hơn nữa về tim mạch (ECG gắng sức, siêu âm gắng sức, xét nghiệm chẩn bệnh và, trong vài trường hợp, nhấp nháy đồ cơ tim hay chụp động mạch vành). Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh mạch vành phần lớn xảy ra là do hẹp khít trên 75%. Do vậy, sự xuất hiện của những triệu chứng tim mạch mới hoặc là một sự gia tăng về độ nghiêm trọng, thời gian kéo dài hay tần số xảy ra của triệu chứng, được quy cho là hội chứng mạch vành cấp, cần được làm sáng tỏ ngay tức thì (Erhardt 2002).

## **Điều trị**

Ở những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, aspirin liều thấp (100 mg/ngày), hoặc trong vài trường hợp clopidogrel (75 mg/ngày), ức chế  $\beta$ , ức chế ACE, và statin, đã làm giảm nguy cơ tử vong và tái nhồi máu. Có thể bổ sung thêm ức chế calci và/hoặc là nitrate để điều trị triệu chứng.

Chỉ định can thiệp mạch (chụp động mạch vành, gồm cả tái tạo mạch máu bằng catheter xuyên lòng mạch qua da và đặt stent) tùy thuộc vào những hướng dẫn điều trị hiện có (xem <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>). Các chỉ định rõ ràng của chẩn đoán bằng các phương pháp xâm lấn là thiếu máu cục bộ do gắng sức gây nên đã được chứng minh, các triệu chứng lâm sàng điển hình với biến đổi ST trên ECG, gia tăng nồng độ men tim và/hoặc là một kiểu dạng nguy cơ tim mạch cao rõ rệt. Có lẽ cũng nên nhấn mạnh rằng nhiễm trùng HIV không phải là một tiêu chí loại trừ để không làm các kỹ thuật xâm lấn. Người ta đã thực hiện thành công các can thiệp tim mạch trên bệnh nhân nhiễm HIV, bao gồm cả những kỹ thuật dùng catheter và những phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (Escout 2003, Bittner 2003, Ambrose 2003).

## **Suy tim sung huyết**

Suy tim sung huyết bao gồm một loạt các biến loạn cơ tim. Ở bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh cơ tim dẫn đang được quan tâm nhất và là một vấn đề nổi cộm (Twagirumukiza 2007).

### **Nguyên nhân**

Viêm cơ tim vẫn là nguyên nhân gây bệnh lý cơ tim dẫn được nghiên cứu kỹ nhất trong bệnh HIV. Cho đến nay, rất nhiều tác nhân gây bệnh đã được tìm thấy trong mô cơ tim của các bệnh nhân nhiễm HIV (Patel 1996, Wu 1992). Hơn nữa, chính bản thân virus HIV có vẻ đã nhiễm vào các tế bào cơ tim theo kiểu phân bố không đồng đều. Mặc dù là chưa rõ vì sao HIV-1 lại xâm nhập vào những tế bào không có thụ thể CD4 như là tế bào cơ tim, những tế bào chứa virus có thể đóng một vai trò nào đó trong tương tác giữa HIV-1 và các tế bào cơ.

Cộng thêm tác động trực tiếp của virus HIV hay những vi sinh gây bệnh khác, bệnh lý cơ tim dẫn đã được ghi nhận là có phối hợp với một phản ứng tự miễn. Những tự kháng thể đặc hiệu tim (kháng thể kháng  $\alpha$ -myosin) đã được ghi nhận ở hơn 30% bệnh nhân nhiễm HIV bị bệnh lý cơ tim. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu cũng đã cho thấy rằng ở các bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh lý cơ tim dẫn có kết hợp với các tác nhân gây độc cho tim (như pentamidine, interleukin-2, doxorubicin), cytokines (Monsuez 2007), hoặc là di chứng của suy dinh dưỡng

(Nosanchuk 2002). Thêm vào đó, người ta cho rằng các thuốc điều trị kháng retrovirus có thể gây nên rối loạn chức năng tim do độc tính đối với ty thể (Lewis 2000, Frerichs 2002).

Tỷ lệ bệnh cơ tim dẫn có triệu chứng trên lâm sàng được ước tính vào khoảng từ 1 đến 5%. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu, chỉ có 30% những người nhiễm HIV có rối loạn chức năng tâm thất được nhận biết bằng những triệu chứng lâm sàng điển hình (Roy 1999). Ở các nước châu Phi, bệnh cơ tim do HIV là một vấn đề lâm sàng quan trọng gặp ở 18% bệnh nhân (Twagirumukiza 2007). Vậy, nếu chỉ dựa vào những đặc trưng lâm sàng của suy tim mà thôi, thì không thể nhận biết được những người bệnh thật sự có thể hưởng lợi từ việc điều trị.

### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán suy tim mạn dựa vào các dấu hiệu lâm sàng cơ năng và thực thể. Ngoài việc không chịu đựng được các hoạt động thể lực, người bệnh thường có khó thở và phù. Đái đêm, ho về đêm (hen tim), tím ngoại biên và tăng trọng cũng có thể xảy ra. Trong những trường hợp này, ECG, X-quang phổi và siêu âm tim có thể đem đến chẩn đoán suy tim.

Một thông số mới trong chẩn đoán suy tim là peptide lợi niệu type-b (BNP) hay NTproBNP. Peptide này có khả năng phân biệt giữa rối loạn chức năng phổi với chức năng tim.

Không dung nạp với hoạt động thể lực có thể được nhận biết bằng một sét đi bộ 6 phút, ECG gắng sức hay máy đo chức năng hô hấp (spirometry). Trong vài trường hợp, có thể thực hiện những biện pháp chẩn đoán sâu hơn với cắt lớp cộng hưởng từ (MRT) hay cắt lớp vi tính (CT) giúp phát hiện căn nguyên và loại bệnh cơ tim (Breuckmann 2007). Những phương pháp chẩn đoán mang tính xâm lấn bao gồm sinh thiết cơ tim đôi khi được khuyến cáo trong những trường hợp suy tim mạn bị ẩn. Những bệnh nhân suy tim mạn ổn định ở giai đoạn nhẹ nên được kiểm tra định kỳ hàng năm. Ở những giai đoạn nặng hơn, biện pháp kiểm tra bao gồm ECG, siêu âm tim và thính đo BNP mỗi 6 tháng.

### **Điều trị**

Điều trị suy tim xung huyết tùy thuộc theo các hướng dẫn điều trị hiện nay ([www.escardio.org/knowledge/guidelines](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines)) và bắt đầu với hoạt động thể lực vừa phải và thường xuyên phối hợp với một tiết thực có lợi cho sức khỏe, gồm cả việc hạn chế bớt nước và muối. Nên sử dụng một cách cẩn thận các thuốc như thuốc chống thấp khớp không-steroid, thuốc chống loạn nhịp nhóm I và thuốc ức chế calci (verapamil, diltiazem và các thuốc có nguồn gốc dihydropyridine tác dụng ngắn).

Điều trị suy tim xung huyết bao gồm:

- đối với NYHA I (suy tim không có triệu chứng):
  - .Ức chế ACE hoặc đối kháng AT1 (kiểm soát huyết áp và chức năng thận)
  - . Chẹn beta đối với bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim (bắt đầu với liều thấp dưới sự kiểm soát chặt chẽ huyết áp và nhịp tim. Nếu trị liệu liều thấp được dung nạp tốt, nên tăng dần một cách từ từ thuốc chẹn beta).
- đối với NYHA II ( hạn chế nhẹ hoạt động thể lực):
  - . Chẹn beta cho tất cả các bệnh nhân, digitalis và lợi tiểu.
- đối với NYHA III (hạn chế rõ hoạt động thể lực):
  - . spironolactone (liều thấp với kiểm soát kỹ kali máu).
- đối với NYHA IV (không thể thực hiện bất cứ hoạt động thể lực nào):
  - . Tăng cường điều trị nội khoa (phối hợp các thuốc lợi tiểu), đặt vấn đề ghép tim (Jahangiri 2007), xem xét lại các tiến bộ về phẫu thuật và cấy ghép phương tiện.

NYHA III và NYHA IV cần đến sự hợp tác với một chuyên gia tim mạch. Nếu có sự hiện diện của loạn nhịp thất, nên lưu ý đến chỉ định cấy một phương tiện phá rung tim (ICD).

Những phương án điều trị có thể loại bỏ được các nguyên nhân gây suy tim (như là mổ thay van trong trường hợp một khuyết tật bẩm sinh hay là kháng sinh trị liệu tích cực chữa viêm cơ tim nhiễm khuẩn) chiếm vị trí ưu tiên. Trong những trường hợp này, hợp tác với một trung tâm chuyên khoa là cần thiết.

### **Tiên lượng**

Suy tim mạn thường phối hợp với một triển vọng sống ngắn lại. Trong những trường hợp NYHA III-IV, tỷ lệ tử vong hàng năm tăng lên đến 30%. Trong lúc ở một vài trường hợp người ta đã mô tả một sự hồi phục hoàn toàn (Fingerhood 2001, Tayal 2001), phần lớn các bệnh nhân bị bệnh lý cơ tim dẫn phối hợp với HIV vẫn có một sự tiến triển nặng hơn của rối loạn chức năng tâm thất trái (Felker 2000). Vẫn còn chưa được rõ là thuốc kháng retrovirus có được một ảnh hưởng nào đến sự phục hồi chức năng tâm thất hay không. Chẩn đoán sớm và điều trị chuẩn theo quy ước có vẻ là phương án nhiều hứa hẹn nhất giúp làm giảm sự tiến triển của bệnh.

## ***Tràn dịch màng ngoài tim***

Trước khi có những thuốc kháng retrovirus có hiệu quả, tràn dịch màng ngoài tim là biểu hiện tim thường gặp nhất. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ tràn dịch màng ngoài tim được công nhận là cao đến mức 11% mỗi năm (Heidenreich 1995). Tuy nhiên, phần lớn những biểu hiện màng ngoài tim phối hợp với HIV lại được mô tả là không có triệu chứng. Vậy mà, phổ bệnh lại biến động từ viêm màng tim cấp hay mạn tính đến chèn ép màng ngoài tim cấp (Silva-Cardoso 1999) và có thể dẫn tới viêm màng ngoài tim hạn chế. Các bệnh màng ngoài tim có thể do bản thân HIV, do các vi sinh gây bệnh khác, hoặc do u gây nên (Stotka 1989). Trong một báo cáo gần đây từ Nam Phi, nơi mà tràn dịch màng ngoài tim rõ ràng là vẫn còn nhiều hơn ở Châu Âu hay Nam Mỹ, 96% bệnh nhân HIV có tràn dịch màng ngoài tim lượng lớn là viêm màng ngoài tim do lao (Reuter 2005). Tuy nhiên, nguyên nhân tràn dịch màng ngoài tim không phối hợp với HIV, như là tăng urê máu, chấn thương, tia xạ, và do thuốc, cũng nên cần được quan tâm đến. Trong vài trường hợp loạn sản mỡ, một sự gia tăng mô mỡ ở tim có thể giống như một tràn dịch màng ngoài tim lượng lớn (Neumann 2002c).

Siêu âm tim được cho là phương pháp chuẩn để chẩn đoán và kiểm soát các bệnh lý màng ngoài tim. Tuy vậy, cũng nên làm thêm các phương pháp chẩn bệnh khác như chụp cắt lớp vi tính và/hoặc là cắt lớp cộng hưởng từ khi nghi ngờ một khối u hay có sự gia tăng mô mỡ tại tim. Nên đặt vấn đề chọc dịch màng ngoài tim đối với các bệnh nhân có triệu chứng. Nếu có thể được, nên áp dụng các biện pháp điều trị nguyên nhân. Mở thông màng ngoài tim có thể là một phương án điều trị giảm nhẹ được lựa chọn.

## ***Rối loạn nhịp tim***

Rối loạn nhịp tim có thể tùy thuộc vào việc dùng thuốc (Anson 2005). Các thuốc kháng retrovirus, như atazanavir, efavirenz, foscarnet, pentamidine, hay điều trị đồng thời với methadone, có thể làm kéo khoảng QT, một biến loạn trên ECG có khả năng gây nhịp nhanh kiểu xoắn đỉnh (Castillo 2002, Chinello 2007, Ly 2007). Những phối hợp thuốc khác như với một macrolide và một quinolone có thể gây ra tác động tương tự trên khoảng QT.

Khi bắt đầu sử dụng hay thay đổi thuốc, mà các thuốc này lại có thể ảnh hưởng đến khoảng QT, thì nên kiểm tra hàng ngày bằng ECG. Trong trường hợp bị loạn nhịp, phải xác định nồng độ các chất điện giải và đường máu và điều chỉnh khi cần. Có thể dùng magnesium để cầm dứt cơn nhịp nhanh xoắn đỉnh.



## **Bệnh van tim**

Bệnh van tim của bệnh nhân nhiễm HIV thường xảy ra dưới dạng viêm nội tâm mạc do vi khuẩn hay do nấm. Thật ra, không thể được chứng thực giả thuyết cho rằng nhiễm HIV tự một mình nó khiến cho một người trở nên dễ mắc phải bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, những người nghiện ma tuý dùng theo đường tĩnh mạch có một nguy cơ mắc bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn gấp 10 đến 20 lần so với những người nghiện không dùng thuốc tiêm tĩnh mạch (Nahass 1990). Vi sinh thường gây bệnh nhất là tụ cầu vàng, được tìm thấy ở trong hơn 40% bệnh nhân nhiễm HIV bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Những vi sinh gây bệnh khác bao gồm *Streptococcus pneumoniae* và *Hemophilus influenzae* (Currie 1995). Những thể viêm nội tâm mạc do nấm, cũng thường xảy ra ở những bệnh nhân không phải nhóm người nghiện dùng thuốc tiêm tĩnh mạch, hầu hết thuộc nhóm *Aspergillus fumigatus*, các chủng *Candida* hay *Cryptococcus neoformans* và thường có một tiên lượng tồi hơn (Martin-Davila 2005).

Ngay cả khi những bệnh nhân HIV không nghiện thuốc tiêm tĩnh mạch không dễ mắc bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, thì diễn biến lâm sàng của căn bệnh cũng nghiêm trọng hơn và dự hậu xấu hơn so với nhóm người không bị nhiễm HIV (Smith 2004).

Các dấu hiệu cơ năng của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn gồm sốt, mệt mỏi, và chán ăn. Cũng có thể có thêm một tiếng thổi mới ở tim (30%). Trong những trường hợp này, nên lấy máu nhiều lần để nuôi cấy và siêu âm tim qua thực quản là bắt buộc (Bayer 1998). Do việc phát hiện tác nhân gây nhiễm thường khá khó khăn, nên khởi động điều trị kháng sinh sớm, ngay cả khi chưa có các kết quả vi sinh.

Trong đa số trường hợp, những van đã bị huỷ hoại trước đó thường bị tổn thương lại. Do vậy, điều trị dự phòng bằng kháng sinh được khuyến cáo ở tất cả những người trước đây đã có nội tâm mạc bị tổn hại và nay cần phải làm các kỹ thuật can thiệp, ví dụ như làm răng hoặc phẫu thuật ở đường hô hấp hay tiêu hoá. Xin tham khảo chuyên gia tim mạch tại địa phương hay xem các hướng dẫn điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn của Châu Âu (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/>) đối với phân chẩn đoán, điều trị dự phòng kháng sinh, và lựa chọn loại kháng sinh điều trị cũng như thời gian điều trị.

## **Những biểu hiện tim mạch khác**

Các khối u của tim rất hiếm được tìm thấy ở bệnh nhân nhiễm HIV. Những biểu hiện này chủ yếu xảy ra ở các giai đoạn muộn của bệnh. Khi làm tử thi, người ta thấy tỷ lệ sarcoma Kaposi và lymphoma định khu ở tim là < 1%.

Một vài bệnh nhiễm trùng tim ở người HIV-dương tính có thể không chỉ gây nên viêm cơ tim mà còn là các áp-xe. Người ta đã thông báo một vài vi sinh gây nhiễm trùng cơ hội bao gồm toxoplasma và trypanosome đã gây nên áp-xe tim. Người ta tin rằng những biểu hiện này đã giảm đi cùng với việc ứng dụng HAART.

Cũng như các khối u và áp-xe, những biến loạn mạch máu bao gồm viêm mạch máu và viêm quanh mạch đã được mô tả như là những biểu hiện tim mạch khác ở bệnh nhân nhiễm HIV. Đặc biệt là chức năng của các mạch máu phổi có thể bị hư hoại, dẫn đến tăng huyết áp động mạch phổi và, do đó, suy tim phải (Mehta 2000). Xin xem chương “HIV và tăng áp động mạch phổi” để biết thêm thông tin về tăng áp lực động mạch phổi.

Bảng 2. Những bệnh tim mạch ở bệnh nhân nhiễm HIV
<p><b>Các bệnh của màng ngoài tim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tràn dịch màng ngoài tim</li> <li>▪ Viêm màng ngoài tim (siêu vi, vi khuẩn, nấm)</li> <li>▪ Khối u (Kaposi's sarcoma, lymphoma)</li> </ul> <p><b>Các bệnh cơ tim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bệnh cơ tim dẫn phổi hợp với HIV</li> <li>▪ Viêm cơ tim (cấp hay mạn tính)</li> <li>▪ Khối u (Kaposi's sarcoma, lymphoma)</li> <li>▪ Tác dụng phụ của thuốc (nhất là thuốc kháng retrovirus)</li> </ul> <p><b>Các bệnh màng trong tim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (vi khuẩn, nấm)</li> <li>▪ Viêm nội tâm mạc sinh huyết khối không do nhiễm khuẩn</li> </ul> <p><b>Các bệnh mạch máu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Xơ vữa động mạch</li> <li>▪ Viêm mạch máu, viêm quanh mạch</li> <li>▪ Tăng huyết áp động mạch phổi</li> </ul>

Chương viết này được hỗ trợ bởi “Mạng lưới suy tim Đức” (German Heart Failure Network) ([www.knhi.de](http://www.knhi.de)).

### Tài liệu tham khảo

1. Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC, Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Frequency, Blockade of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol.* 2003;92:301-303.
2. HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet.* 2005;365:682-6 <http://amedeo.com/lit.php?id=15721475>
3. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9860802>

## **24. Tăng áp động mạch phổi phối hợp với HIV**

*Georg Friese, Mirko Steinmüller và Ardeschir Ghofrani*

*Người dịch: BS. Phạm Bá Đà*

Tăng áp động mạch phổi là một bệnh nghiêm trọng ảnh hưởng đến tuổi thọ, lại thường xảy ở những người bệnh trẻ tuổi. Mối liên quan giữa nhiễm HIV và sự phát triển tăng áp động mạch phổi đã được chứng thực rõ ràng (Mette 1992, Simonneau 2004). Tuy nhiên, bệnh sinh của mối liên quan này vẫn còn chưa được biết rõ. Nếu tiên lượng của nhiễm HIV đã được cải thiện bởi HAART, thì tình trạng tăng áp động mạch phổi nặng vẫn đang trở thành một yếu tố làm ngắn tuổi đời (Nunes 2002).

### **Nguyên nhân, bệnh sinh, phân loại**

Tăng áp phổi có thể được gây nên bởi co thắt mạch, giảm tính đàn hồi của động mạch bởi sự tái cấu trúc của thành mạch, nghẽn tắc mạch máu, và tình trạng số lượng mạch máu trở nên ít hơn. Tất cả các thể loại đều cho thấy những biến loạn chức năng (co thắt mạch thuận nghịch) và những biến đổi cấu trúc (tái cấu trúc mạch máu), thường xảy ra phối hợp với huyết khối trong lòng mạch. Tăng hậu tải tâm thất phải gây nên dày và/hoặc là dẫn thất phải.

Người ta sử dụng 5 nhóm để phân loại tăng áp phổi mạn tính theo phân loại do *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* ( *Hội nghị Thế giới về chuyên đề Tăng áp phổi nguyên phát*) trình bày năm 1998 tại Evian (có sửa đổi tại Venice năm 2003). Tăng áp phổi phối hợp với HIV thuộc nhóm số một (PAH = tăng áp động mạch phổi):

### **Tăng áp động mạch phổi (PAH=TADMP)**

#### **1.1 Tăng áp phổi nguyên phát**

- a) Rối loạn từng ca tản mạn
- b) Rối loạn mang tính gia đình

#### **1.2 Phối hợp với**

- a) Bệnh chất tạo keo mạch máu
- b) Shunt động mạch chủ-phổi (phải-trái) bẩm sinh
- c) Tăng áp cửa
- d) **Tăng áp phổi phối hợp với HIV**
- e) Thuốc

f) TADMP tồn tại kéo dài ở trẻ sơ sinh

Tăng áp phổi được phân chia thành 3 giai đoạn lâm sàng

**Tăng áp phổi tiềm ẩn** được nhận dạng khi áp lực động mạch phổi (ALĐMP) trung bình < 21 mmHg với một sự gia tăng do gắng sức lên đến các trị số > 30 mmHg. Bệnh nhân than khó thở khi gắng sức. Trong **tăng áp phổi có biểu hiện lâm sàng**, ALĐMP trung bình vượt quá 25 mmHg khi nghỉ ngơi. Bệnh nhân đã thấy khó thở khi làm việc nhẹ. **Tăng áp phổi nặng** là khi cung lượng tim đã giảm rất trầm trọng khi nghỉ ngơi, và không thể tăng lên khi hoạt động do tăng hậu tải tâm thất phải. Do vậy, bệnh nhân không thể thực hiện bất kỳ hoạt động thể lực nào mà không gây suy chức năng.

## **Chẩn đoán**

### **Luồn catheter tim phải**

Để chẩn đoán tăng áp phổi mạn, dùng catheter tim phải vẫn còn được xem là tiêu chuẩn vàng. Nó cho phép định giá được các thông số chủ yếu của huyết động mạch máu phổi. Thông số chính là sức kháng mạch phổi, có thể vẫn bất thường ngay khi áp lực động mạch không bị tác động gì. Nên làm test thử nghiệm tính phục hồi thuận nghịch của co mạch ở giai đoạn tăng áp phổi có biểu hiện lâm sàng, để nhận biết các bệnh nhân còn đáp ứng với trị liệu dẫn mạch. Những “người còn đáp ứng” này được nhận biết khi dùng phương pháp bơm ôxy vào hoặc dùng thuốc dẫn mạch trong khi luồn catheter tim phải. Ví dụ, khi cho hít khí nitric oxid vào, những người bệnh này cho thấy có giảm áp lực động mạch phổi chừng 30% và đồng thời cung lượng tim bình thường hoá trở lại.

### **ECG**

Những biến loạn ECG do tăng áp phổi gây nên sẽ hiện diện sau khi khối cơ tim phải tăng lên gấp 2 lần. Các dấu hiệu đặc thù là:

- Trục lệch phải (trục QRS trung bình > + 110°)
- Tỷ R/S ở chuyển đạo V6 < 1
- sóng S ở chuyển đạo I và sóng Q ở chuyển đạo III
- sóng S ở chuyển đạo I, II và III
- tăng biên độ sóng P (không bắt buộc).

## **X quang phổi**

Tăng áp phổi có thể suy ra từ các dấu hiệu X-quang phổi:

- Nhánh xuống động mạch phổi giãn rộng (đường kính > 20 mm)
- Dẫn động mạch phổi vùng trung tâm, đối nghịch với những động mạch phân nhánh bị hẹp lại
- Các mạch máu phổi ngoại biên bị cắt bớt
- Đường kính ngang của tim lớn ra và tăng vùng tiếp xúc sau xương ức của tâm thất phải.

## **Siêu âm tim**

Siêu âm tim cho phép nhận diện được dẫn thất phải và ước tính được áp lực tâm thu động mạch phổi. Các dấu hiệu đặc thù là:

- dày khối cơ tâm thất phải
- những cử động vách tim bất thường
- những khoảng cách tâm thu bất thường
- những kiểu cử động bất thường của van động mạch phổi
- kiểu dạng dòng phụt của tâm thất phải bị biến loạn (siêu âm tim Doppler xuyên lồng ngực).

## **Hình quét phổi thông khí-tưới máu, chụp mạch phổi và cắt lớp vi tính**

Những kỹ thuật điện quang này được dùng để nhận biết hay loại trừ tăng áp phổi do huyết khối tắc mạch mạn tính (CTEPH=chronic thromboembolic pulmonary hypertension) và có thể hướng dẫn điều trị phẫu thuật. CTPEH là một chẩn đoán gián biệt quan trọng ở những bệnh nhân HIV nghiện thuốc tiêm tĩnh mạch thường hay bị huyết khối thuyên tắc mạch tái đi tái lại (hình 1).

## **Điều trị**

### **Điều trị chung**

Người ta đã lập ra nhiều phương án điều trị chung để xử trí tăng áp phổi dựa vào các số liệu đã thử nghiệm. Đó là:

### 1. Lợi tiểu

Ở những giai đoạn cuối của tăng áp phổi, ứ nước có thể gây ra một sự gia tăng rất lớn tiền tải tâm thất phải tiếp theo là gan to xung huyết, phù và hình thành báng bụng. Sự tích giữ khối lượng nước không phải chỉ do suy tim phải mạn tính gây nên mà còn do kích thích hệ thống renin-angiotensin và do đó nồng độ aldosterone tăng cao. Vì lý do này, một phối hợp giữa lợi tiểu quai (như furosemide 20-80 mg mỗi ngày) và kháng aldosterone (như aldactone 50-200 mg mỗi ngày) đã được chứng minh là có hiệu quả. Cũng cần phải chú ý đến những chống chỉ định thông thường, cũng như nguy cơ thiếu nước do giảm quá nhanh và nhiều tiền tải tâm thất phải. Cần có một tiền tải khoảng 6-10 mmHg để hoạt động thất phải là tối ưu.

### 2. Digitalis

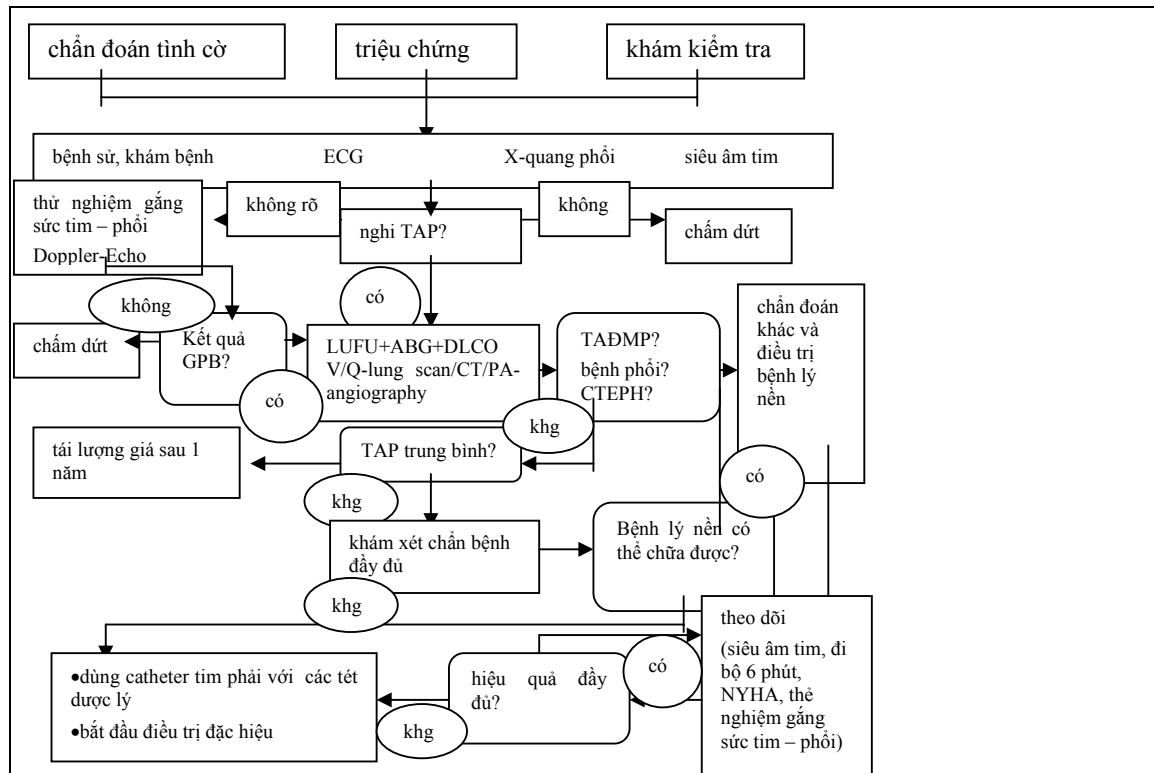
Việc sử dụng digitalis vẫn còn cần được bàn cãi nhiều hơn. Theo một thử nghiệm mù đôi có đối chứng bằng giả dược, chỉ những bệnh nhân đồng thời bị tâm phế mãn và giảm chức năng thất trái mới hưởng lợi từ thuốc digitalis. Tuy nhiên, dùng digitalis luôn luôn là hợp lý trong trường hợp rối loạn nhịp nhanh nhĩ. Cũng cần lưu ý là digitalis có một khả năng gây loạn nhịp rất cao khi cùng có mặt với thiếu ôxy máu, từ đó có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng.

### 3. Chống đông

Sau khi xem xét các chống chỉ định, việc sử dụng heparin hay các thuốc chống đông uống như là phenprocoumon và warfarin đã được công nhận trong điều trị tăng áp phổi mạn tính. Điều trị chống đông kéo dài nhằm vào những khía cạnh sau đây của sinh lý bệnh học TALĐMP:

- tăng nguy cơ huyết khối tại chỗ gây nên bởi dòng máu bị biến đổi trong các mạch máu phổi hẹp lại và biến dạng
- tăng nguy cơ huyết khối do ứ trệ tĩnh mạch ngoại vi, dẫn thất phải và giảm hoạt động thể lực
- giảm nồng độ thrombin và các sản phẩm thoái hoá fibrinogen lưu thông trong máu, những chất này được cho là hoạt động như những yếu tố tăng trưởng trong các quá trình tái cấu trúc mạch máu.

Nên hiệu chỉnh liều thuốc chống đông để duy trì thời gian prothrombin ở mức tỷ lệ bình thường hoá quốc tế (INR) là 2.5.



HÌNH 1. Thuật giải chẩn đoán và điều trị; gợi ý những phương pháp chẩn bệnh khi nghi ngờ cơ tạng áp phổi (phỏng theo Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie).

LUFU: lung function test = xét chức năng phổi;

ABG: arterial blood gases = khí máu động mạch;

DLCO: CO diffusion capacity = khả năng khuếch tán CO.

#### 4. HAART

HAART được xem là một điều trị chung đối với tăng áp phổi phổi hợp với HIV. Theo phân loại của CDC, tăng áp phổi là một biến chứng có triệu chứng và do vậy được xếp loại vào nhóm B. Nó hoàn toàn độc lập với số lượng tế bào CD4 và tải lượng virus, và có chỉ định bắt buộc điều trị kháng retrovirus. Đã có bằng chứng cho rằng tiên lượng của tăng áp phổi phổi hợp với HIV được cải thiện với kết quả khả quan của trị liệu kháng retrovirus (Zuber 2004). Hơn nữa, tình trạng miễn dịch của nhóm nguy cơ cao này cần phải được tái lập sự ổn định để phòng ngừa nhiễm trùng toàn thân, nhất là viêm phổi.

#### Điều trị đặc hiệu

Mục đích của điều trị đặc hiệu là làm giảm áp lực động mạch phổi, từ đó làm giảm hậu tải thất phải. Những chất hiện nay được dùng trong điều trị tăng áp phổi hoặc đã được thử nghiệm trong những nghiên cứu lâm sàng là:

- Các chất ức chế kênh calci

- Prostanoids (tĩnh mạch, hít, uống, dưới da)
- Các chất đối kháng endothelin (chọn lọc, không chọn lọc)
- Các chất ức chế phosphodiesterase-5

Cộng thêm tác dụng tức thời gây giãn cơ, một vài chất dẫn mạch (đặc biệt là prostanoid và chất ức chế phosphodiesterase-5) có vẻ có một tác dụng chống tăng sinh được duy trì liên tục.

### *1. Các chất ức chế kênh calci*

Hiện nay nifedipine và diltiazem là các chất ức chế kênh calci thường được sử dụng nhất. Khoảng 5-10% bệnh nhân tăng áp phổi nguyên phát được xếp vào nhóm gọi là “có đáp ứng”. Đáp ứng đối với thuốc ức chế kênh calci nên được đánh giá trong khi luồn catheter tim.

Bất lợi chính của thuốc ức chế kênh calci uống là tác dụng của chúng trên hệ tuần hoàn toàn thân. Dẫn mạch ngoại vi gây hạ huyết áp và tác dụng cường cơ (inotropic) âm tính của chất ức chế kênh calci dẫn đến giảm cung lượng tim. Hơn nữa, tác dụng dẫn mạch không chọn lọc trên tuần hoàn phổi có thể có những tác dụng bất lợi lên trao đổi khí do làm tăng sự mất cân đối thông khí – tưới máu. Trong điều trị lâu dài, người ta dùng đến liều 250 mg nifedipine hoặc 720 mg diltiazem. Liều cần được tăng dần dần hàng tuần để chinh liều điều trị.

### *2. Prostacyclin tĩnh mạch*

Giảm tổng hợp prostacyclin nội mạc mạch ở trong tổ chức phổi đã được mô tả ở những bệnh nhân bị tăng áp phổi (Christman 1992, Tudor 1999). Do vậy, thay thế bằng prostacyclin tổng hợp ngoại sinh rõ ràng là một phương án điều trị được lựa chọn. Do đời sống ngắn của thuốc, iloprost được truyền tĩnh mạch liên tục bằng bơm tiêm điện qua một catheter tĩnh mạch hay một cổng vào tĩnh mạch. Liều tĩnh mạch của iloprost được tăng dần dần đến một liều thường dùng là khoảng từ 0,5 đến 2,0 ng/kg/phút.

Điều trị bệnh nhân ngoại trú với prostacyclin tĩnh mạch hiện nay đã là một điều trị được chấp nhận cho việc chữa trị lâu dài tăng áp phổi nặng (Barst 1996, Sitbon 2002). Điều trị kéo dài với prostacyclin tĩnh mạch tạo ra lợi ích được duy trì liên tục về mặt huyết động trong điều trị tăng áp phổi nguyên phát (ví dụ như tăng áp phổi phổi hợp với HIV).

Những bất tiện của prostacyclin là:

- các tác dụng phụ toàn thân của chất dẫn mạch không chọn lọc, như là hạ huyết áp động mạch, hạ huyết áp tư thế đứng, sung huyết da, tiêu chảy, đau hàm và đau đầu
- nguy cơ suy tim phải cấp mất bù do thất bại ứng dụng điều trị



- khả năng nhiễm trùng catheter
- phản vệ

Thường hay gặp phản vệ khi dùng prostacyclin lâu dài và cần phải có những liều cao.

Kết luận: những kinh nghiệm dùng prostacyclin ở tăng áp phổi phối hợp với HIV được dựa vào những thử nghiệm nhỏ, không có đối chứng. Tuy nhiên, những nghiên cứu này lại gợi ý một sự cải thiện dự hậu của những người mắc bệnh (Aguilar 2000, Cea-Calvo 2003).

### 3. Prostanoids dạng hít

Nhiều bất lợi của việc sử dụng đường tĩnh mạch có thể được phòng tránh bằng cách dùng prostanoids khí dung (ví dụ như Ventavis<sup>TM</sup>, một loại prostanoid mới được chứng nhận gần đây). Lắng đọng trong phế nang của prostanoids kích thích một phản ứng chọn lọc tại phổi. Iloprost hít lặp lại nhiều lần đã được chứng minh là có hiệu quả và an toàn ở những bệnh nhân HIV âm tính trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm, có đối chứng giả dược (Olschewski 2002). Những bệnh được điều trị với iloprost đã cho thấy một sự cải thiện đáng kể trong khả năng gắng sức, đo lường bằng test đi bộ 6 phút, cũng như trong phân loại NYHA.

Tác dụng của kiểu điều trị này trên tăng áp phổi phối hợp với HIV cũng đã được chứng minh trong một thử nghiệm lâm sàng khác ở trung tâm của chúng tôi (Ghofrani 2004). Những bất lợi của kiểu điều trị này bao gồm kỹ thuật khí dung quá phức tạp, thời gian tác dụng ngắn sau một lần dùng (60-90 phút), đòi hỏi phải hít thường xuyên (6-9 lần mỗi ngày), và khoảng thời gian không được điều trị về ban đêm. Mỗi ngày, người ta dùng 25-75 µg iloprost chia trong 6-9 lần hít.

### 4. Các chất ức chế thụ thể endothelin

Một vài thử nghiệm đã chứng tỏ hiệu quả của các chất đối kháng endothelin chọn lọc và không chọn lọc. Một thử nghiệm ở pha III trên thuốc đối kháng endothelin uống là bosentan đã cho thấy một sự cải thiện trong khả năng gắng sức và một sự gia tăng thời gian sống sót không có biến chứng của những bệnh nhân TAĐMP (Rubin 2002). Những liều được sử dụng biến động giữa 62,5 và 125 mg, 2 lần/ngày. Tác dụng phụ chủ yếu của trị liệu này là tăng men gan. Do vậy, rất cần kiểm tra nghiêm ngặt men gan. Cần xem xét cẩn thận khi dùng bosentan ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV/HIV.

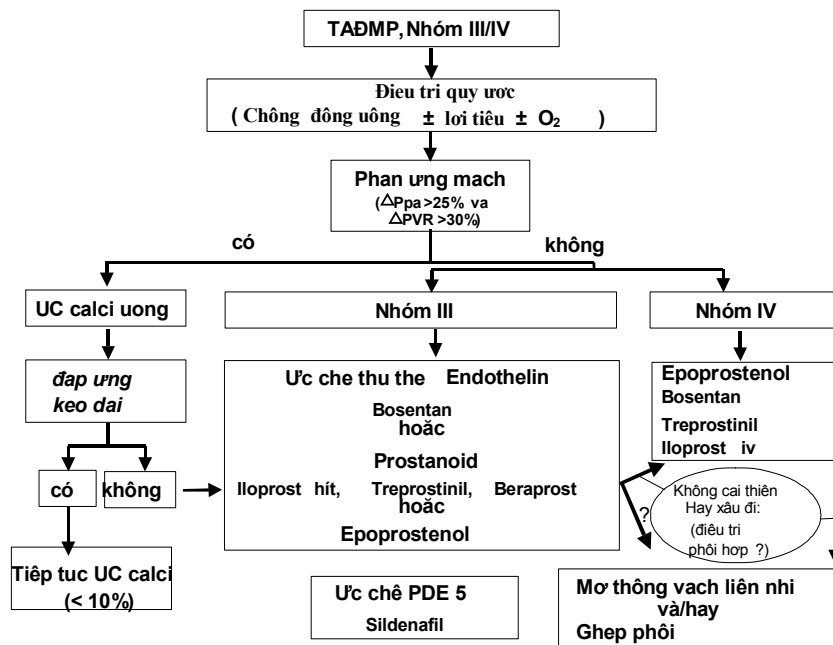
Dựa trên những dữ kiện này, bosentan đã được chứng nhận cho điều trị tăng áp động mạch phổi ở Châu Âu. Do khả năng gây tăng men gan, cần phải kiểm tra thường xuyên các men

gan. Một nghiên cứu không có đối chứng đã báo cáo những kinh nghiệm ban đầu trong việc dùng bosentan để điều trị tăng áp phổi phối hợp với HIV (Sitbon 2004).

### 5. Các chất ức chế phosphodiesterase-5 (PDE5)

Sildenafil (Revatio™) là chất ức chế PDE5 đầu tiên được chấp nhận cho điều trị tăng áp phổi. Revatio™ cũng được chứng nhận cho điều trị tăng áp phổi phối hợp với HIV, mặc dù người ta không khuyến cáo phối hợp dùng chung với các chất ức chế protease vì có khả năng tương tác thuốc do có chung một con đường chuyển hoá (cytochrome P450 cyp 3A).

Theo hiệp hội của nhóm những người tăng áp động mạch phổi (Venice 2003), người ta đã áp dụng một phác đồ điều trị tương tự với phác đồ đã dùng cho tăng áp phổi vô căn, tùy theo mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh (Hình 2). Người ta thường dùng một liều hàng ngày là 25-150 mg sildenafil chia thành 2 hay 3 lần uống.



Hình 2. Thuật giải điều trị tăng áp phổi tùy theo độ nặng và tính phản ứng mạch (phỏng theo “World symposium on pulmonary hypertension, Venice 2003”). Nhóm I-IV: phân loại NYHA; Ppa: Pulmonary arterial pressure = Áp lực động mạch phổi; PVR: pulmonary vascular resistance = kháng mạch phổi; PDE 5: Phosphodiesterase 5.

### Kết luận dành cho thầy thuốc

Bệnh nhân HIV than phiền vì khó thở khi gắng sức nên được kiểm tra tìm tăng áp phổi sau khi đã loại trừ những bệnh tim hay bệnh phổi khác (như các rối loạn thông khí do hạn chế hay do tắc nghẽn, viêm phổi, bệnh mạch vành). Tỷ lệ tăng áp phổi đã tăng lên gấp 1.000 lần ở

những bệnh nhân HIV so với cộng đồng dân số chung, không tính đến con số ước tính những ca bệnh không được báo cáo.

Một chẩn đoán nghi ngờ tăng áp phổi có thể được chứng minh bằng những phương pháp chẩn đoán không xâm lấn (như siêu âm tim). Bởi vì ngày nay đã sẵn có nhiều lựa chọn điều trị mới, rất cần phải có chẩn đoán chính xác.

Nên thực hiện việc chẩn trị thêm nữa đối với những bệnh nhân bị mọi thể loại tăng áp phổi ở trong những trung tâm chuyên biệt có kinh nghiệm điều trị tăng áp phổi và nhiễm HIV.

### Tài liệu tham khảo

1. Aguilar R, Farber H. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000; 162: 1846-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11069824>
2. Barst R, Rubin L, Long W, McGoon M, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=8532025>
3. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13:2105-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546864>
4. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002; 16:1568-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131202>
5. Cea-Calvo L, Escribano S, Tello de M, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 56: 421-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12689580>
6. Christman B, McPherson C, Newman J, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 70-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=1603138>
7. Cooper, D. Immunological effects of antiretroviral therapy. *Antivir. Ther.* 3 1998; 3 (Suppl 4): 19-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=10723505>
8. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 515-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11926786>
9. Ghofrani H, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 321-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14979511>
10. McNaghten A., Hanson D, Jones J, et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS* 1999; 13: 1687-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509570>
11. Mette, S, Palevsky H, Pietra G, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1196-1200. <http://amedeo.com/lit.php?id=1586065>
12. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Declining mortality from HIV-associated pulmonary arterial hypertension with combined use of highly active antiretroviral therapy and long-term epoprostenol infusion. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2002; 165: A 412.
13. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12151469>
14. Opravil M, Pechemer M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1997; 155: 990-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=9117037>
15. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896-903. <http://amedeo.com/lit.php?id=11907289>
16. Schumacher Y, Zdebek A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15: 1747-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11546958>
17. Simonneau, G, Galie N, L. Rubin J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 5S-12S. <http://amedeo.com/lit.php?id=15194173>

## 25. HIV và bệnh phổi

Sven Philip Aries, Bernhard Schaaf

Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức

Phổ các bệnh phổi ở bệnh nhân nhiễm HIV bao gồm những biến chứng điển hình của HIV như lao, viêm phổi vi khuẩn, u lympho và tăng áp động mạch phổi do HIV, nhưng cũng có cả những bệnh lý thông thường hàng ngày như viêm phế quản cấp, hen, COPD và ung thư phế quản (Bảng 1). Các bệnh lý cổ điển như PCP đã hiếm hơn do có HAART và điều trị dự phòng (Lazarous 2007), do đó các biến chứng khác lại tăng hơn (Grubb 2006). Viêm phế quản chính là căn nguyên thường gặp nhất của các vấn đề hô hấp ở bệnh nhân HIV (Wallace 1997). Tuy nhiên, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, cần lưu ý tới mọi chẩn đoán phân biệt. Bệnh sử và biểu hiện lâm sàng là rất quan trọng để phân biệt giữa những bệnh lý thông thường và bệnh lý nguy hiểm.

<b>Bảng 1: Các biến chứng phổi ở bệnh nhân HIV</b>		
<b>Nhiễm trùng</b>	<b>Ung thư</b>	<b>Khác</b>
<b>Pneumocystis jiroveci</b>	Kaposi sarcoma	Viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho
<b>Viêm phổi vi khuẩn</b> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Rhodococcus equi</i> <i>Nocardia asteroides</i>	Non-Hodgkin's lymphoma	Viêm phổi kẽ không đặc hiệu
<b>Mycobacteria</b> <i>M. tuberculosis</i> Mycobacteria không điển hình	Hodgkin's lymphoma	Tăng áp lực động mạch phổi
<b>Khác</b> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Cryptococcus neoform.</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	Ung thư phế quản	COPD  Tăng tính phản ứng phế quản

Chương này đưa ra các chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân có biểu hiện hô hấp. PCP, mycobacteria và tăng áp động mạch phổi đã có những chương riêng.

## **Bệnh sử**

### **Trước đây bệnh nhân đã mắc những bệnh gì?**

Người đã từng mắc PCP một lần sẽ có nguy cơ mắc lần hai cao hơn. Một bệnh nhân có lipid máu cao và hẹp động mạch cảnh có thể mắc bệnh mạch vành.

### **Bệnh nhân đang uống những thuốc gì?**

Uống co-trimoxazole thường xuyên làm giảm khả năng PCP, và có thể giảm cả nguy cơ viêm phổi vi khuẩn (Beck 2001). Tuy nhiên nếu dự phòng PCP bằng pentamidine khí dung, có thể mắc PCP không điển hình với biểu hiện chủ yếu vùng đỉnh phổi.

### **Có phải bệnh nhân vừa bắt đầu điều trị HAART?**

HAART có thể gây ra một số vấn đề về phổi:

Khi mới bắt đầu điều trị abacavir, hen có thể xảy ra do quá mẫn. Khó thở (13%), ho (27%) và viêm họng (13%) là các triệu chứng thường gặp (Keiser 2003). Một số bệnh nhân thậm chí còn có các thâm nhiễm ở phổi.

T-20 có vẻ làm tăng nguy cơ viêm phổi vi khuẩn, ít nhất là ở những người nghiện thuốc lá.

Khó thở và thở nhanh cũng gặp ở bệnh nhân toan lactic do điều trị NRTI.

Ngoài ra, các triệu chứng về phổi xảy ra sau HAART có thể còn là kết quả của hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS). Căn nguyên bao gồm cả các yếu tố nhiễm trùng và không nhiễm trùng (Grubb 2006). CD4 thấp và VL cao là các yếu tố nguy cơ. Trong các phân tích hồi cứu, IRIS gặp ở 30% bệnh nhân với biểu hiện lao, mycobacteria không điển hình và cryptococcus (Shelburn 2005).

### **Bệnh nhân có hút thuốc lá không?**

Mặc dù hút thuốc gây hại nhiều hơn cho người nhiễm HIV so với người không nhiễm HIV, nghiện thuốc lại gặp nhiều hơn ở bệnh nhân HIV (Royce 1990). Các bệnh phổi có hay không liên quan đến HIV đều thường gặp hơn ở người hút thuốc. Các bệnh này là viêm phổi vi khuẩn và PCP, ngoài ra còn hen, COPD và ung thư phổi (Hirschtick 1996). Hút thuốc kích thích gây thiếu hụt miễn dịch tại chỗ ở phổi: làm giảm số tế bào mang CD4 ở phế nang và giảm sự tạo ra các cytokine tiền viêm quan trọng như IL-1 và TNF- $\alpha$  (Wewers 1998). Ngoài ra, hút thuốc còn làm ức chế khả năng thực bào của đại thực bào phế nang. Hậu quả này nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân HIV so với người không nhiễm HIV. Tuy nhiên bản thân HIV lại không tác dụng trực tiếp lên khả năng diệt vi khuẩn (Elssner 2004).

Khuyến khích bệnh nhân hạn chế hút thuốc là một nhiệm vụ y tế quan trọng, đặc biệt trong khi tư vấn HIV. Các chiến lược có khả năng thành công và được các nghiên cứu ủng hộ là tham gia các nhóm hỗ trợ, thay thế nicotine và việc uống Bupropion cần được lưu ý nếu có tương tác thuốc, đặc biệt với ritonavir.

### **Bệnh nhân từ đâu tới?**

Một câu hỏi quan trọng là tiền sử lữ hành và/hoặc nguồn gốc quê quán của bệnh nhân. Có những địa điểm nơi các bệnh như histoplasmosis và coccidiomycosis lưu hành. Ví dụ, histoplasmosis gặp nhiều hơn ở một số vùng của Mỹ và Puerto Rico so với PCP nhưng lại rất hiếm ở châu Âu.

Lao có vai trò quan trọng ở những người nhập cư.

### **Bệnh nhân nhiễm HIV bằng cách nào?**

Người tiêm chích ma túy thường mắc viêm phổi vi khuẩn hoặc lao (Hirschtick 1995).

Sarcoma Kaposi ở phổi gần như chỉ gặp ở MSM.

### **Bệnh nhân có những triệu chứng gì?**

Đôi khi, một số thông tin quan trọng có thể thu thập được ngoài những triệu chứng chung như ho và khó thở, và có thể giúp ích phân biệt giữa PCP và viêm phổi vi khuẩn. Ví dụ, viêm phổi vi khuẩn thường diễn biến cấp tính hơn. Bệnh nhân thường gặp bác sỹ chỉ sau 3-5 ngày có triệu chứng, trong khi bệnh nhân PCP có thể có triệu chứng kéo dài tới trung bình là 28 ngày (Kovasc 1984). Bệnh nhân PCP điển hình có khó thở và ho khan. Đờm nhiều và có màu chỉ điểm tới căn nguyên vi khuẩn hoặc phổi hợp nhiều căn nguyên nhiễm trùng.

### **Phim X quang phổi ra sao?**

<b>Bảng 2: X quang phổi và chẩn đoán phân biệt</b>	
<b>X quang phổi</b>	<b>Các chẩn đoán phân biệt điển hình</b>
Không có biểu hiện bệnh lý	PCP, hen, KS của khí quản
Thâm nhiễm đơn ô	Viêm phổi vi khuẩn, mycobacteria, u lympho, nấm
Thâm nhiễm đa ô	Viêm phổi vi khuẩn, mycobacteria, PCP, KS
Thâm nhiễm lan tỏa	PCP (chủ yếu vùng trung tâm), CMV, KS, LIP, suy tim, nấm
Hình ảnh kê	Mycobacteriosis, nấm
Tràn khí màng phổi	PCP
Tổn thương hang	Mycobacteriosis (CD4 > 200), apxe vi khuẩn (Staph., Pseudomonas)
Tổn thương nang	PCP, nấm
Tràn dịch màng phổi	Viêm phổi vi khuẩn, mycobacteria, KS, lymphoma, suy tim
Hạch rốn phổi 2 bên	Mycobacteriosis, KS, sarcoidosis

## **Câu hỏi quan trọng nhất: tình trạng miễn dịch ra sao?**

Số lượng CD4 là một chỉ điểm quan trọng về nguy cơ một bệnh nhân mắc một nhiễm trùng cơ hội cụ thể nào đó. Mức CD4 hiện tại quan trọng hơn so với mức CD4 thấp nhất. Ở những bệnh nhân có CD4 trên 200, khả năng mắc các bệnh cơ hội điển hình do HIV là rất thấp. Ở quần thể này, người ta nghĩ đến các vấn đề “thông thường” như viêm phế quản cấp và viêm phổi vi khuẩn, giống như ở quần thể HIV âm tính. Tuy nhiên, luôn nhớ đến lao. Cho dù nguy cơ nhiễm lao tăng lên khi suy giảm miễn dịch nặng hơn, vẫn có trên 1/2 số nhiễm lao ở bệnh nhân HIV xảy ra ở mức CD4 trên 200/ $\mu$ l (Lange 2004, Wood 2000).

Ở mức CD4 dưới 200, PCP và hiếm hơn là viêm phổi do cryptococcus có thể xảy ra. Trong giai đoạn này, viêm phổi vi khuẩn vẫn là bệnh phổi hay gặp nhất.

Ở mức CD4 dưới 100, khả năng mắc Sarcoma Kaposi phổi, toxoplasma tăng lên. Khi CD4 dưới 50, có thể nhiễm các nấm lưu hành (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), hoặc không lưu hành (*Aspergillus*, *Candida*), mycobacteria không điển hình và các virus khác nhau (chủ yếu CMV). Đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, cần nhớ rằng biểu hiện phổi có thể chỉ là biểu hiện ở một phủ tạng của một nhiễm trùng toàn thân. Cần tiến hành các biện pháp chẩn đoán tích cực ở những bệnh nhân này.

## **Các bệnh lý ở phổi**

### **Viêm phổi vi khuẩn**

Viêm phổi vi khuẩn xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân HIV so với người không nhiễm HIV, và tương tự như PCP, bệnh để lại sẹo trong phổi, làm hạn chế chức năng hô hấp kéo dài hàng năm (Alison 2000). Mặc dù viêm phổi vi khuẩn hay xảy ra vào giai đoạn sớm của nhiễm HIV, nguy cơ vẫn tăng lên khi suy giảm miễn dịch nặng hơn. Viêm phổi vi khuẩn làm tiên lượng lâu dài của bệnh nhân tồi đi rõ rệt (Osmond 1999). Do đó, mắc viêm phổi nhiều hơn 1 lần trong 1 năm được coi là biểu hiện chỉ điểm AIDS. Việc sử dụng HAART đã dẫn tới giảm rõ rệt tỷ lệ mắc viêm phổi vi khuẩn (Jeffrey 2000).

Về lâm sàng và tiên lượng của viêm phổi vi khuẩn, không có gì khác biệt lớn giữa bệnh nhân HIV và bệnh nhân có miễn dịch toàn vẹn. Tuy nhiên, bệnh nhân HIV thường có ít triệu chứng hơn và có bạch cầu bình thường (Feldman 1999). Về căn nguyên thì phế cầu và hemophilus là thường gặp nhất. Khi so sánh với bệnh nhân có miễn dịch toàn vẹn, nhiễm *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*, và ở giai đoạn muộn (CD4 < 100), *Pseudomonas spp.* hay gặp hơn. Khi có tổn thương thâm nhiễm dạng hang, tiến triển từ từ,

các căn nguyên hiếm như *Rhodococcus equi* và nocardia cũng phải được tính đến. Các nhiễm khuẩn đa căn nguyên và đồng nhiễm *Pneumocystis jiroveci* cũng thường gặp (10-30%) và khiến đánh giá lâm sàng trở nên khó khăn (Miller 1994).

Ngoài các tiêu chuẩn thông thường (pO<sub>2</sub>, mức độ thâm nhiễm, tràn dịch, và điểm CBR-65 (lú lẫn, nhịp thở, huyết áp, > 65 tuổi, Lim 2003)), CD4 cũng là một yếu tố quan trọng để lượng giá nguy cơ của bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân có CD4 dưới 100 tăng thêm 6 lần. Do đó, khi đánh giá bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng không được phép chỉ dựa vào các bảng điểm nguy cơ cho người bình thường và phải cho nhập viện các bệnh nhân bề ngoài có vẻ không nặng (Cordero 2000).

Khi không có nghi ngờ nhiễm mycobacteria, có thể chỉ định điều trị kháng sinh cho bệnh nhân có CD4 trên 200 bằng các kháng sinh có hiệu quả với *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và *S. aureus*. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu kiểm chứng nào ủng hộ điều này. Theo các điều trị được khuyến cáo cho viêm phổi cộng đồng ở những người mắc cùng lúc nhiều bệnh, có thể dùng Cephalosporin thế hệ 2 như cefuroxim hoặc thế hệ 3a như Cefotaxim/Ceftriaxon hoặc aminopenicillin có chất ức chế betalactamase (Ampicillin/Sulbactam hoặc Amoxicillin/clavulanic acid, ví dụ Augmentan™ 875/125 mg, ngày 2 lần). Nếu trong vùng có tỷ lệ nhiễm legionella cao, có thể phối hợp macrolide (e.g. Klacid™ 500 mg ngày 2 lần). Khi đã có kết quả cấy, bệnh nhân cần được điều trị đặc hiệu. Khi bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (CD4 dưới 200), cần ưu tiên chẩn đoán qua soi phế quản do phổ các căn nguyên rất rộng (Dalhoff 2002). Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm pseudomonas (CD4 thấp, nhiễm trùng bệnh viện, nhiễm trùng huyết), có thể dùng ngay từ đầu các kháng sinh chống pseudomonas. Bệnh nhân viêm phổi nặng cần được điều trị bằng phối hợp kháng sinh chứa một macrolide hoặc một quinolone.

Khuyến cáo tiêm vaccin phế cầu. Tuy vậy chưa có bằng chứng về hiệu quả của vaccin khi CD4 dưới 200. Do tỷ lệ bội nhiễm vi khuẩn cao, hàng năm cần tiêm phòng cúm.

*Chiến lược chẩn đoán nào áp dụng được cho các thâm nhiễm ở phổi?*

Mức độ quyết liệt của các biện pháp chẩn đoán ở bệnh nhân có thâm nhiễm trên phổi phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và phổ các căn nguyên. Với CD4 trên 200, các biện pháp chẩn đoán không xâm nhập và điều trị kháng sinh là chấp nhận được. Các biện pháp chẩn đoán căn bản này bao gồm cấy máu 2 lần, soi và cấy đờm. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết cao hơn so với bệnh nhân miễn dịch toàn vẹn (Miller 1994). Giá trị của cấy đờm là phân định được mycobacteria và aspergillus.



Trong từng ca bệnh cụ thể, cần lưu ý khả năng phát hiện kháng nguyên trong nước tiểu (ví dụ phế cầu, legionella, cryptococcus, histoplasma). Xác định kháng nguyên cryptococcus trong huyết thanh có giá trị dự báo cao (Saag 2000). CT ngực đôi khi rất có ích (CT phân giải cao). Ví dụ PCP có thể được phát hiện trên HR-CT nhưng không thấy trên phim X quang thường.

Ở các giai đoạn muộn ( $CD4 < 200$ ), nên soi phế quản để chẩn đoán (Dalhoff 2002). Tỷ lệ chẩn đoán thành công bằng soi phế quản ở bệnh nhân HIV có thâm nhiễm phổi là 55-70% và tăng lên đến 89-90% khi mọi kỹ thuật bao gồm cả sinh thiết xuyên phế quản được áp dụng (Cadranel 1995). Độ nhạy của rửa phế quản phế nang (BAL) lên tới 60-70% ở bệnh nhân viêm phổi vi khuẩn (khi chưa điều trị kháng sinh) và 85-100% ở PCP (Baughman 1994). Do độ nhạy cao của BAL nên sinh thiết xuyên phế quản chỉ được chỉ định trong chẩn đoán PCP khi các phương pháp chẩn đoán trước cho kết quả âm tính và khi bệnh nhân đã uống dự phòng (Dalhoff 2002). Khi nghi ngờ aspergillus phổi hoặc CMV, sinh thiết xuyên phế quản được ưu tiên hơn để phân biệt vi hệ bình thường và tổn thương tổ chức. Sinh thiết qua phẫu thuật mở và sinh thiết phổi qua thành ngực có CT chỉ dẫn rất hiếm khi được áp dụng.

### **Hen phế quản**

Có người nghĩ rằng một bệnh suy giảm miễn dịch như HIV có thể bảo vệ bệnh nhân khỏi những biểu hiện của phản ứng miễn dịch quá mức như dị ứng và hen. Tuy nhiên, thực tế có điều ngược lại: một nghiên cứu từ Canada trên nam giới nhiễm HIV cho thấy trên 50% số bệnh nhân bị 1 đợt khò khè trong vòng 12 tháng trước, và gần một nửa trong số đó có biểu hiện tăng phản ứng phế quản. Các kết quả này đặc biệt đúng ở những người hút thuốc lá (Poirer 2001). Khi bệnh nặng thêm, có thể có tình trạng mất cân bằng giữa số lượng quá ít các tế bào TH1 “tốt” sinh interferon và số lượng quá nhiều các tế bào TH2 “gây dị ứng” làm tăng tổng lượng IgE. Đối với các ca ho, khó thở hoặc viêm phế quản tái phát không rõ căn nguyên, cần nghĩ đến tăng phản ứng phế quản, hen hoặc khí phế thũng.

### **Khí phế thũng**

Những người nghiện thuốc lá nhiễm HIV hay bị khí phế thũng hơn so với những người không nhiễm HIV. Có thể có sự phối hợp gây bệnh giữa hút thuốc và thâm nhiễm phổi bởi các tế bào T gây độc do nhiễm HIV (Diaz 2000). Hút “crack” thậm chí còn tăng thêm nguy cơ khí phế thũng. Ở đây, có vẻ các cấu trúc biểu mô bề mặt và niêm mạc bị phá hủy (Fliegl 1997). Ngoài ra, cocaine có thể dẫn tới các biểu hiện khác thường như tràn khí màng phổi hoặc thâm nhiễm phế nang.

## **Viêm phổi kẽ dạng lympho (LIP)**

LIP là một dạng viêm phổi có diễn biến mạn tính hoặc bán cấp và rất hiếm gặp ở người lớn. Về mặt X quang, biểu hiện thâm nhiễm lưới – nốt tương tự như PCP. Ngược lại với PCP, bệnh nhân LIP thường có CD4 trên 200 và có LDH bình thường. Biểu hiện mô bệnh học điển hình là viêm phế nang tăng lympho bào CD8 và không phát hiện được mầm bệnh nào. Chẩn đoán xác định chỉ dựa vào sinh thiết qua mở phổi. LIP đáp ứng với steroid. Vai trò của HAART chưa rõ, đặc biệt là khi LIP đôi lúc cũng xảy ra trong bối cảnh hội chứng phục hồi miễn dịch do HAART.

## **Ung thư phế quản**

Bệnh nhân HIV có nguy cơ ung thư phổi cao hơn. Phân tích hồi cứu ở 8400 bệnh nhân từ 1986 đến 2001 cho thấy tỷ lệ ung thư phế quản tăng cao gấp 8 lần so với quần thể người bình thường hút thuốc sau năm 1996. Phần lớn các ca ung thư phế quản là ung thư biểu mô tuyến, và điều này gây ra một cuộc tranh luận liệu bản thân HIV có gây ra sự bất ổn về di truyền (Bower 2003, Kirk 2007). Bệnh nhân HIV ung thư phế quản ở tuổi trẻ hơn, và bệnh thường nặng hơn khi biểu hiện và diễn biến ác tính hơn so với bệnh nhân HIV âm tính (White 1996, Karp 1993). Liệu có nên hóa trị liệu và dùng loại nào cần được quyết định tùy từng ca. Một nhóm thuần tập nhỏ đã cho thấy bệnh nhân HIV ung thư phế quản giai đoạn muộn có tiên lượng cũng tồi như những bệnh nhân HIV âm tính, bất kể tình trạng miễn dịch ra sao khi điều trị HAART và hóa trị liệu (Powles 2003).

## **Các nhiễm trùng cơ hội ít gặp**

Phát hiện CMV trong BAL nhiều lần làm dấy lên những thảo luận về mối liên quan về lâm sàng. Tỷ lệ huyết thanh dương tính rất cao (90%) và việc ký sinh ở đường hô hấp là thường gặp. Viêm phổi CMV là căn nguyên của 3.5% số thâm nhiễm phổi ở bệnh nhân AIDS. Mức độ gặp mầm bệnh ở các giai đoạn muộn có thể bị đánh giá thấp do xét nghiệm mô học lúc mổ xác phát hiện nhiễm CMV ở phổi tới 17% (Afessa 1998, Waxman 1997). Về aspergillus phổi, vốn chỉ xảy ra ở giai đoạn muộn và kèm theo các yếu tố nguy cơ khác như giảm bạch cầu hoặc điều trị steroid (Mylonakis 1998), xem thêm chương nhiễm trùng cơ hội.

## **Tài liệu tham khảo**

1. Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest*. 1998;113:1225-1229. <http://amedeo.com/lit.php?id=9596298>
2. Baughman R, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994;97:515-522. <http://amedeo.com/lit.php?id=7985710>

## 26. Bệnh não và tử do HIV-1

*Christian Eggers và Thorsten Rosenkranz*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Bệnh não do HIV**

Căn nguyên chính của bệnh não do HIV (HIVE) là nhiễm HIV tại thần kinh trung ương. Nếu không điều trị, 15-20% bệnh nhân sẽ mắc bệnh. Tỷ lệ mắc ở các nước phương Tây và châu Phi là tương tự, nhưng thấp hơn ở châu Á (ví dụ Thái Lan). Từ khi có HAART, tỷ lệ mắc bệnh đã giảm. Các thuật ngữ khác dùng cho tình trạng bệnh này là phức hợp mất trí nhớ do AIDS, mất trí nhớ do AIDS, mất trí nhớ do HIV và phức hợp vận động nhận thức liên quan tới HIV. HIVE chủ yếu xảy ra ở giai đoạn muộn của nhiễm HIV khi có suy giảm miễn dịch nặng (CD4 dưới 200). Tỷ lệ mới mắc HIVE trong tương lai có thể sẽ tăng lên ở các nước phát triển do tăng thời gian sống của bệnh nhân (Valcour 2004).

Với việc sử dụng HAART rộng rãi, tỷ lệ mắc HIVE đã giảm nhưng không giảm nhiều như các bệnh chỉ điểm AIDS khác (Dore 1999). Các yếu tố nguy cơ gây mắc HIVE là đồng nhiễm HCV, nghiện ma túy, tuổi và nhiều yếu tố di truyền khác liên quan tới TNF-alpha và MCP-1.

Ở HIVE, sự nhân bản của HIV rất mạnh trong các đại thực bào và tế bào thần kinh đệm của não. Các neuron không được thường xuyên chứng minh là nhiễm virus. Tuy nhiên, các cơ chế miễn dịch bệnh lý khác nhau đã dẫn đến phá hủy các tế bào đó về cấu trúc và chức năng. Về đặc tính nhân bản của virus và các quần thể virus (quasispecies), hệ thần kinh trung ương độc lập một phần với hệ máu bạch huyết (Eggers 2003). Trong HIVE, tải lượng virus trong mô não và dịch não tủy là cao nhưng tương quan lỏng lẻo với mức độ bệnh. Biểu hiện mô bệnh học dưới dạng các mảng amyloid và tăng nồng độ  $\beta$ -amyloid-peptides và *tau* protein trong dịch não tủy đã gợi ý tới quá trình bệnh sinh tương tự như bệnh Alzheimer.

Trong kỷ nguyên HAART, biểu hiện lâm sàng của HIVE đã thay đổi nghiêng nhiều về quên kiểu vỏ não và mức độ quên thấp hơn (Brew 2004). HIVE nay xuất hiện sớm hơn trong quá trình nhiễm HIV, CD4 giảm ít hơn và có thể gặp cả ở những bệnh nhân có VL được ức chế tốt. Căn nguyên của điều này còn chưa rõ nhưng có thể tính đến vai trò của nhân bản virus mức thấp trong thần kinh trung ương và các cơ chế miễn dịch bệnh lý không phụ thuộc vào quá trình nhân bản virus.

## Biểu hiện lâm sàng

HIVE phần lớn được coi là một mất trí nhớ dưới vỏ. HIVE tiến triển trong hàng tuần đến hàng tháng. Các triệu chứng xuất hiện cấp tính hướng tới căn nguyên khác. Sốt, mệt mỏi, tác dụng của các thuốc làm an dịu và giảm thể lực do các bệnh nhiễm trùng cơ hội có thể gây các biểu hiện rất giống với mất trí nhớ. Trong những trường hợp đó, chỉ chẩn đoán HIVE sau khi đã khám đi khám lại nhiều lần khi các tình trạng “giống mất trí nhớ” được cải thiện.

Đôi khi triệu chứng được người thân nhận ra chứ không phải là bản thân bệnh nhân. Do đó bệnh sử khai thác từ những người thân là vô cùng quan trọng. Các biểu hiện điển hình là phân tích chậm chạp, hay quên, mất tập trung, giảm năng lượng hoạt động, các triệu chứng trầm cảm nhẹ và cùn mòn cảm xúc. Xem Bảng 1 và 2 để biết các triệu chứng.

Mất tỉnh táo, cứng gáy và các bệnh nhân thần kinh khu trú hoặc biểu hiện một bên (liệt nửa người, thất ngôn) đều không điển hình cho HIVE. Các triệu chứng rối loạn tâm thần mà không kèm theo các rối loạn về nhận thức hoặc vận động không đủ để đảm bảo chẩn đoán HIVE. Hiếm khi có đồng thời HIVE và loạn thần. Các cơn co giật cục bộ và toàn thể cũng là biểu hiện hiếm của HIVE.

Mức độ nặng của HIVE về chức năng có thể được phân chia theo thang điểm Memorial Sloan Kettering (Bảng 3) (Price 1988).

<b>Bảng 1: Các triệu chứng của HIVE, kể cả tiền sử bệnh sử do người nhà cung cấp</b>	
Nhận thức	Hay quên, khó tập trung, tinh thần chậm chạp (trong lĩnh hội, phân tích)
Tình cảm	Mất hứng thú và sáng tạo, rút khỏi các hoạt động xã hội, không kiểm soát được các vấn đề tài chính và quản lý của cuộc sống bản thân, trầm cảm, cùn mòn về cảm xúc
Vận động	Các cử chỉ tinh tế bị chậm hoặc mất (ví dụ đánh máy, cài khuy áo) và rối loạn dáng đi
Thực vật	Đái dầm, mất hứng thú tình dục, rối loạn cương dương

<b>Bảng 2: Các dấu hiệu của HIVE</b>	
Các biểu hiện thần kinh	Giai đoạn sớm: thay đổi dáng đi, khả năng thực hiện các cử động nhanh liên tiếp chậm đi, bộ mặt cứng đờ mắt biểu cảm, đôi khi run và kiễng đi từng bước ngắn Giai đoạn muộn: tăng phản xạ, Babinski dương tính, động tác liếc mắt chậm, rối loạn cơ tròn (đại tiểu tiện không tự chủ). Phản xạ co cơ mắt và cầm cứng bên khi kích thích lòng bàn tay, phản xạ nháy mắt khi gõ vào vùng trán trên sống mũi, phản xạ nắm tay. Đôi khi kèm theo bệnh lý đa dây thần kinh Trong giai đoạn cuối có thể liệt cứng tứ chi và đại tiểu tiện không tự chủ
Các biểu hiện thần kinh-tâm thần	Tốc độ vận động tâm lý chậm chạp (ví dụ đọc các tháng theo thứ tự ngược), giảm trí nhớ ngắn hạn (nhớ các vật vừa được gọi tên, dãy số) và giảm tính linh động của tinh thần (đánh vần từ đơn giản theo thứ tự ngược lại)
Các biểu hiện tâm lý	Giai đoạn sớm: cùn mòn về cảm xúc, mất các đặc trưng tính cách mạnh mẽ, sao lãng, rối trí, mất tính sáng tạo Giai đoạn muộn: khó khăn nhớ lại các sự kiện theo đúng thứ tự thời gian, mất định hướng thời gian, không gian và tinh hướng. Cuối cùng là câm
<b>Bảng 3: Độ nặng của HIVE</b>	
Giai đoạn 0:	(bình thường) tâm thần và vận động bình thường
Giai đoạn 0,5:	(không rõ, dưới lâm sàng) không ảnh hưởng gì tới khả năng làm việc hoặc các hoạt động hàng ngày; dáng đi bình thường, có thể có các biểu hiện chậm vận động của mắt và đầu chi
Giai đoạn 1:	(nhẹ) có thể thực hiện hầu hết các hoạt động công việc và hàng ngày trừ những hoạt động đòi hỏi nhiều kỹ năng, có các triệu chứng không rõ ràng của những bất thường về vận động, trí tuệ và chức năng; có thể đi lại được không cần giúp đỡ
Giai đoạn 2:	(trung bình) có thể tự chăm sóc nhưng không thể làm việc hoặc làm các động tác hàng ngày đòi hỏi kỹ thuật, có thể đi lại nhưng cần có trợ giúp
Giai đoạn 3:	(nặng) mất khả năng trí tuệ (không thể theo được tin tức hoặc các sự kiện cá nhân, không thể tham gia các hội thoại phức tạp, trì trệ về tâm lý vận động), khuyết tật vận động (không thể đi lại mà không có trợ giúp, chậm chạp và lờ đờ)
Giai đoạn 4:	(giai đoạn cuối) gần như câm. Khả năng nhận thức trí tuệ và xã hội gần như ở mức sơ đẳng; liệt nửa người hoặc 2 chân, đại tiểu tiện không tự chủ

### Chẩn đoán

Chẩn đoán HIVE cần sự phối hợp của các thông tin lâm sàng và kết quả xét nghiệm. Không có bất cứ xét nghiệm nào mình nó đảm bảo chẩn đoán được HIVE. Trên thực tế, chẩn đoán cần phải loại trừ các tình trạng bệnh lý khác (Bảng 4).

Về lâm sàng, các dấu hiệu và triệu chứng về nhận thức và tâm lý luôn đi kèm các dấu hiệu về vận động, cho dù các dấu hiệu vận động này chỉ nhẹ (Bảng 2). Thang điểm quốc tế đánh giá mất trí nhớ do HIV (Sacktor 2005) là một công cụ đơn giản làm tại giường bệnh giúp phát hiện và định lượng các thiếu hụt về nhận thức của HIVE.

Các xét nghiệm thường chỉ dùng để loại trừ các chẩn đoán phân biệt. MRI tốt hơn so với CT. MRI thường cho hình ảnh các tổn thương dạng đám, lan tỏa, tăng tín hiệu và tương đối đối xứng ở chất trắng. Các thay đổi đó chỉ điểm bệnh não chất trắng. Ngoài ra, thường thấy hình ảnh teo não kèm theo giãn não thất và các khoang DNT ngoài não thất. Tuy nhiên, không có hình ảnh nào đặc hiệu cho HIV và bệnh có thể biểu hiện ngay cả khi MRI bình thường. Khác với PML, tổn thương chất trắng không ảnh hưởng tới các sợi U vùng vỏ (cortical U-fibers), nghĩa là tổn thương không lan tới vùng vỏ (cortical ribbon). Phù não, các tổn thương choán chỗ và các tổn thương bất cân xứng của chất trắng đều không điển hình cho HIV và thường gọi đến căn nguyên khác. Có thể có tăng tín hiệu yếu đối xứng ở các hạch nền. Các kỹ thuật hiện đại hơn như MRI spectroscopy, diffusion tensor imaging và magnetization transfer imaging đều rất hứa hẹn nhưng chưa có ứng dụng trong thực hành lâm sàng thường quy.

Bạch cầu trong DNT bình thường hoặc giảm. Ngược lại, tổng protein và albumin có thể tăng nhẹ (vỡ hàng rào máu não). Các băng đơn dòng và tăng chỉ số IgG chứng tỏ hiện tượng tăng sản sinh immunoglobulin trong thân kinh trung ương. Tuy nhiên, các kết quả đó không đặc hiệu và thường gặp trong các giai đoạn không triệu chứng của nhiễm HIV. Mặc dù có mối tương quan rõ giữa tải lượng virus trong DNT và HIV, tương quan này ít có giá trị đối với từng bệnh nhân. Điện não đồ không hoặc thấy dấu hiệu chậm lan tỏa mức độ nhẹ. Các hoạt động delta từng ô không đều hoặc sóng chậm mức độ vừa hoặc nặng đều không điển hình cho HIV.

### **Điều trị**

Dựa theo sinh bệnh học của HIV, điều trị cần nhằm vào ức chế virus nhân bản trong hệ thần kinh trung ương. Một vấn đề chưa được giải quyết là liệu thuốc kháng virus có cần phải thâm nhập vào DNT. Một số nghiên cứu lâm sàng (Letendre 2004), virus (de Luca 2002), bệnh học và điện sinh lý cho thấy các thuốc đạt nồng độ cao hơn trong DNT thì hiệu quả tốt hơn.

Ngược lại, chúng tôi không thấy mối liên quan giữa số lượng chất thấm qua DNT và nồng độ của chúng trong DNT với mức độ ức chế tải lượng virus trong DNT (Eggers 2003). Các cải thiện về nhận thức do HAART tạo ra tương đồng chặt chẽ hơn với việc ức chế virus trong DNT so với trong huyết tương (Marra 2003).

Khi chưa có các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, chúng tôi thấy cần có càng nhiều càng tốt các thuốc ngấm qua DNT trong phác đồ điều trị bệnh nhân HIV. Khuyến cáo: zidovudine, lamivudine (nồng độ cao trong não thất, quan sát không được công bố);

nevirapine và indinavir. Với các thuốc mới được dùng gần đây, khả năng ngấm vào DNT thấp hoặc không rõ. Nồng độ của lopinavir và atazanavir trong DNT đạt được trên mức nồng độ ức chế tối thiểu (IC50). Do nồng độ protein trong DNT thấp, thành phần không gắn protein của 2 thuốc đó có thể đạt mức nồng độ hiệu quả.

<b>Bảng 4: Chẩn đoán phân biệt HIVE và các xét nghiệm chẩn đoán</b>	
<b>Bệnh lý</b>	<b>Các bước chẩn đoán</b>
Giang mai thần kinh	Xét nghiệm kháng thể và DNT (tế bào >15/ $\mu$ l) (xét nghiệm huyết thanh có thể không điển hình cho giang mai thần kinh hoạt động)
Viêm não CMV	DNT (tăng tế bào, chủ yếu bạch cầu hạt, giảm glucose, tăng protein) PCR tìm CMV trong CSF, CMV antigen (pp65) trong máu xét nghiệm kháng thể trong máu và DNT (IgG và chỉ số kháng thể có thể tăng) MRI (có thể tăng tín hiệu dưới màng nhện và tăng tín hiệu khi tiêm thuốc) Chủ yếu phối hợp với các biểu hiện cơ quan khác (võng mạc, viêm ruột, viêm phổi, thực quản)
Toxoplasmosis	CT / MRI (tổn thương đơn độc hoặc nhiều tổn thương, hay gặp ở vùng hạch nền hoặc đồi thị, hiệu ứng khối choán chỗ, phù, thường ngấm thuốc tạo hình vòng nhẫn hoặc từng đám) IgG đặc hiệu cho toxoplasma trong máu và DNT (rất hiếm khi âm tính) (hiếm khi dưới dạng viêm não dạng nốt tế bào thần kinh đệm lan tỏa)
U lympho tiên phát của thần kinh trung ương	CT / MRI (tổn thương đơn độc hoặc nhiều tổn thương, hay gặp ở vùng cạnh não thất, hiệu ứng khối choán chỗ, phù, thường ngấm thuốc mạnh thành từng đám hơn là dạng vòng nhẫn) Tế bào DNT EBV PCR trong DNT (U lympho thần kinh trung ương do EBV gây ra) PET hoặc SPECT (tổn thương tăng tín hiệu với chất đánh dấu)
Viêm não VZV	CSF (dấu hiệu viêm rõ) VZV IgG đặc hiệu trong máu và DNT (IgM có thể không có) VZV PCR trong DNT CSF Thường xảy ra trước hoặc sau tổn thương da
Viêm màng não do cryptococcus	CSF (áp lực mở tăng, protein và tế bào có thể bình thường), nhuộm mực tàu Kháng nguyên Cryptococcal trong máu và DNT, cấy nấm
Lao màng não và nhiễm các vi khuẩn khác	DNT, cấy, PCR tìm lao Các xét nghiệm phù hợp
Bệnh não chất trắng đa ổ tiên triển (PML)	MRI (tổn thương đơn độc hoặc nhiều tổn thương chất trắng, không có hiệu ứng khối, không phù, không tăng tín hiệu khi tiêm thuốc) PCR tìm JC virus trong DNT
Nhiễm độc	Định lượng nồng độ thuốc/sàng lọc các thuốc gây nghiện
Bệnh não chuyển hóa và các tình trạng suy giảm chức năng thực tổn	Định lượng điện giải, các xét nghiệm gan thận, hormone (giáp, cortisol), công thức máu Thiếu oxy (khí máu?) Tình trạng suy nhược thực tổn? (liệt giường, suy mòn, sốt cao)
Trầm cảm với	Khám tâm thần

<b>Bảng 4: Chẩn đoán phân biệt HIVE và các xét nghiệm chẩn đoán</b>	
<b>Bệnh lý</b>	<b>Các bước chẩn đoán</b>
biểu hiện “giả quên”	
Các dạng “quên dưới vỏ” khác	Não úng thủy áp lực bình thường, hội chứng Parkinson, các bệnh thoái hóa thần kinh khác, bệnh não xơ hóa động mạch dưới vỏ

Một số nghiên cứu nhỏ đánh giá tác dụng của Selegelin, Nimodipin, Lexipafant, và valproic acid trong điều trị HIVE. Các thuốc này tác động lên cơ chế bệnh học phân tử của HIVE và được sử dụng phối hợp với ARV. Mặc dù có xu hướng tiến bộ về lâm sàng và thần kinh – tâm lý, chưa có thuốc nào được khuyến cáo sử dụng thường quy trên lâm sàng.

Tiên lượng: một phác đồ HAART tối ưu có thể đem lại những tiến bộ đáng kể về lâm sàng của HIVE. Mức độ tiến triển có thể bao gồm phục hồi khả năng lao động. Tác dụng này có thể thấy trong 5 năm, cùng với sự ức chế virus huyết tương (Cysique 2005). Trong những tháng đầu tiên của điều trị, các dấu hiệu trên X quang của bệnh não chất trắng có thể trở nên rõ hơn, nhưng sẽ thoái lui dần sau 1-2 năm.

Các nghiên cứu giải phẫu bệnh và nghiên cứu ca lâm sàng cho thấy một số bệnh nhân vẫn có bệnh lý thần kinh rõ cho dù virus được ức chế tốt bởi HAART (Brew 2002; kết quả không được công bố). Cho dù có hiện tượng giảm tải lượng virus nhanh do HAART, nhiều bệnh nhân HIVE vẫn có tải lượng virus trong DNT giảm chậm (Eggers 2003). Từ những kết quả đó, chúng tôi khuyến cáo đối với bệnh nhân HIVE, nên đo tải lượng virus trong DNT trong vòng 1-2 năm đầu điều trị HAART. Cần nhắc thay đổi phác đồ khi lâm sàng và tải lượng virus cho thấy vẫn có virus phát triển trong thần kinh trung ương cho dù virus trong máu đã được ức chế hoàn toàn.

## ***Bệnh lý tùy do HIV***

### **Các đặc điểm lâm sàng**

Bệnh nhân nhiễm HIV có thể biểu hiện bệnh lý tùy mà không có các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh – tâm lý của HIVE, và đây được gọi là bệnh lý tùy do HIV (HIVM). Đặc điểm mô bệnh học quan trọng là các hốc nhỏ (vacuoles) tập trung ở phần cổ và ngực của cột sống và các đại thực bào chứa đầy mỡ, từ đó có thuật ngữ “bệnh tùy rỗng” (Petito 1985). Những thay đổi này gọi lại thoái hóa phối hợp nặng và có thể xảy ra ở bệnh nhân HIV âm tính. Do các sản phẩm của virus HIV không phải luôn được tìm thấy trong tổn thương, người ta vẫn nghi ngờ vai trò của virus trong căn bệnh này. Về mặt bệnh học, người ta nghĩ đến sự rối loạn hiện



tượng trans-methyl hóa phụ thuộc cobalamin. Tương tự như HIVE, HIVM chủ yếu xảy ra ở người suy giảm miễn dịch nặng. Chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân với biểu hiện bệnh rỗng tủy khi mô tử thi có biểu hiện trên lâm sàng khi còn sống (dal Pan 1994).

### Chẩn đoán

Một bệnh nhân bị nghi là mắc HIVM khi anh ta có dáng đi cứng đờ - mất điều hòa, tăng phản xạ với Babinski dương tính, rối loạn cơ thắt, rối loạn cương dương và biểu hiện nhẹ của rối loạn cảm giác với phân bố kiểu “đi găng, đi tất”. Chẩn đoán HIVM chỉ được đặt ra khi một thiếu hụt về nhận thức tồn tại đồng thời không nổi bật bằng biểu hiện bệnh lý tủy. Các xét nghiệm điện sinh lý thấy có kéo dài hiện tượng trễ của các điện thế sinh dưỡng cảm giác (somatosensory evoked potentials – SEP) và điện thế vận động (motor evoked potentials) khi kích thích từ tính xuyên sọ. DNT, xét nghiệm vi sinh và chụp phim tủy sống đều không đặc hiệu và không gợi ý chẩn đoán, và chúng chỉ quan trọng trong chẩn đoán phân biệt (Bảng 5). Chụp phim tủy sống cần phải có MRI của tủy cổ và có thể cả tủy ngực.

<b>Bảng 5: Chẩn đoán phân biệt bệnh lý tủy do HIV và các xét nghiệm</b>	
<b>Bệnh lý</b>	<b>Các bước chẩn đoán cần thiết</b>
Ép tủy cơ học (bệnh lý tủy cổ, thoát vị đĩa đệm)	thoái hóa cột sống cổ MRI thấy hẹp khoang DNT quanh tủy sống và các tổn thương tăng mật độ của nhu mô tủy
Giang mai thần kinh	Xét nghiệm kháng thể và xét nghiệm DNT (tăng tế bào >15/ $\mu$ l), kết quả huyết thanh có thể không điển hình trong giang mai thần kinh hoạt động
Bệnh lý tủy do CMV	DNT (dấu hiệu viêm) PCR tìm CMV trong DNT xét nghiệm kháng thể trong máu và DNT (IgG và chỉ số kháng thể có thể tăng)
Toxoplasmosis	Tổn thương ngấm thuốc trên MRI
Viêm tủy VZV	DNT (dấu hiệu viêm rõ) VZV IgG đặc hiệu trong máu và DNT (IgM có thể không có) VZV PCR trong DNT Thường xảy ra trước hoặc sau tổn thương da
Viêm tủy HSV	DNT (dấu hiệu viêm có thể không có), HSV PCR trong DNT
HTLV-1 (liệt cứng hai chi dưới vùng nhiệt đới)	lữ hành đến vùng Caribe, Tây Phi hoặc Đông Á, triệu chứng điển biến chậm, rối loạn chức năng bàng quang, DNT viêm, kháng thể đặc hiệu HTLV-1
Thoái hóa phối hợp nặng	định lượng vitamin B12, tăng thể tích hồng cầu
Bệnh lý thoái hóa di truyền (liệt cứng di truyền, adrenoleukodystrophy, thất điều Friedreich...)	Các xét nghiệm phù hợp

## Điều trị

Các tiến bộ rõ sau dùng zidovudine (Oksenhendler 1990) đã được khẳng định sau này khi có HAART. Do đó mọi bệnh nhân HIVM cần được điều trị HAART. Một thử nghiệm có đối chứng cho thấy L-methionin đem lại những tiến bộ về điện sinh lý nhưng không đem lại tiến bộ về lâm sàng.

## Tài liệu tham khảo

1. Brew B, Fulham M, Garsia R. Factors Associated with AIDS Dementia Complex. 9<sup>th</sup> CROI 2002, Seattle. Dore GJ, Correll PK, Li Y et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249. <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13381.htm><http://amedeo.com/lit.php?id=10416530>
2. Cysique L, Maruff P, Brew B. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006;66:1447-1450. <http://amedeo.com/lit.php?id=16682686>
3. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 1): 78. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075501>
4. dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994; 44:2159-2164. <http://amedeo.com/lit.php?id=7969977>
5. de Luca A, Ciancio BC, Larussa D, et al. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. *Neurology* 2002; 59:342-347. <http://amedeo.com/lit.php?id=12177366>
6. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 2003; 17:1897-1906. <http://amedeo.com/lit.php?id=12960822>
7. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Annals of Neurology* 2004;56:416-423. <http://amedeo.com/lit.php?id=15349869>
8. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003;60:1388-1390. <http://amedeo.com/lit.php?id=12707454>
9. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, Sauvageon-Martre H, Clauvel JP. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *Am J Med* 1990; 88:65N-66N.
10. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1985; 312:874-849. <http://amedeo.com/lit.php?id=3974673>
11. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky R, Selnes O, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A and Katabira E. L et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-1374. <http://amedeo.com/lit.php?id=1610376716103767>
12. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158:1079-1083. <http://amedeo.com/lit.php?id=3053922>
13. Valcour V, Shikuma C et al. Higher frequency of dementia in older Cysique LA, Brew BJ, Halman M et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-827 RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in HAART-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39: 426. <http://amedeo.com/lit.php?id=1536513016010165>
14. Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, Ni H, Cruttenden K, Gaugh M, Gendelman HE, Boska M, Gelbard H. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: a first report. *Neurology* 2006;66:919-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=16510768>

## 27. Các bệnh thần kinh cơ

*Thorsten Rosenkranz và Christian Eggers*  
*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Bệnh lý đa dây thần kinh và bệnh lý đa rễ thần kinh**

Bệnh lý thần kinh ngoại vi có thể là biểu chứng ở mọi giai đoạn của nhiễm HIV. Trong các giai đoạn sớm chưa có triệu chứng, bệnh lý thần kinh ngoại vi tương đối hiếm gặp nhưng các xét nghiệm điện học đã phát hiện được các bằng chứng dưới lâm sàng ở khoảng 10% số ca. Trong các giai đoạn muộn hơn, bệnh lý thần kinh xảy ra ở 30-50% bệnh nhân. Các nghiên cứu bệnh học thần kinh cho thấy các thay đổi bệnh lý có ở gần như 100% bệnh nhân AIDS.

Bệnh lý dây thần kinh có thể chia thành bệnh lý tiên phát do HIV hoặc thứ phát sau các thuốc độc thần kinh hoặc thứ phát sau các nhiễm trùng cơ hội. Mặc dù các bệnh lý dây thần kinh liên quan đến HIV đã giảm đi từ khi có HAART, tỷ lệ mắc các bệnh lý thần kinh do nhiễm độc vẫn tăng lên (Authier 2003). Các loại bệnh lý dây thần kinh ngoại vi có thể được phân biệt dựa trên thời điểm xảy ra (giai đoạn nào của HIV), theo diễn biến lâm sàng, triệu chứng chính và các đặc điểm điện sinh lý và bệnh học.

### **Các đặc điểm lâm sàng**

*Bệnh lý đa dây thần kinh mất myelin do viêm cấp tính (AIDP), hội chứng Guillain-Barré (GBS)*

AIDP thường xảy ra lúc chuyển đảo huyết thanh hoặc trong giai đoạn sớm không triệu chứng của HIV. Ngoài ra, rất hiếm khi nó có liên quan tới phục hồi miễn dịch (Piliero et al. 2003). Biểu hiện lâm sàng điển hình là mất phản xạ, yếu chi đối xứng lan lên trong khi các sợi cảm giác vẫn còn nguyên vẹn. Tổn thương các dây thần kinh sọ và các dây thần kinh tủy cổ và ngực có thể dẫn tới suy hô hấp, nói ngọng, nói khó, nuốt khó. Tổn thương các dây giao cảm và phó giao cảm có thể gây loạn nhịp tim nguy hiểm và tăng hoặc tụt huyết áp nặng.

DNT thường tăng protein do rối loạn chức năng hàng rào máu não. Ngược lại với bệnh nhân HIV âm tính mắc AIDP, ở bệnh nhân HIV dương tính gần như luôn có hiện tượng tăng tế bào ở mức trung bình tới 50 bạch cầu/  $\mu$ l

Sau giai đoạn tiến triển vài ngày hoặc vài tuần là giai đoạn ổn định kéo dài cho tới khi phục hồi. Nếu các tổn thương thứ phát của sợi trục xảy ra, quá trình hồi phục có thể kéo dài tới 2 năm. Khuyết tật nhiều mức độ có thể gặp ở 30% bệnh nhân.

Bảng 1: Bệnh lý đa dây thần kinh và đa rễ thần kinh trong nhiễm HIV			
Loại	Nhiễm HIV	Lâm sàng	Phát hiện
<b>Bệnh đa dây thần kinh tiên phát do HIV</b>			
Bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm cấp tính (GBS)	Chuyển đảo huyết thanh, giai đoạn không triệu chứng, không hoặc bắt đầu có suy giảm miễn dịch	Liệt đối xứng > mất cảm giác, mất phản xạ	ENG với biểu hiện mất myelin, tăng protein DNT và tăng tế bào DNT (< 50 c/μl)
Bệnh đa dây thần kinh mất myelin do viêm mạn tính (CIDP)	không triệu chứng, bắt đầu suy giảm miễn dịch, hiếm khi AIDS	Liệt ngọn chi và gốc chi > mất cảm giác, mất phản xạ	ENG với biểu hiện mất myelin, tăng protein DNT và tăng tế bào DNT (< 50 c/μl)
Bệnh dây thần kinh do viêm mạch máu	không triệu chứng, không hoặc bắt đầu suy giảm miễn dịch, hiếm khi AIDS	Đa số không đối xứng, mất chức năng cấp tính của từng dây thần kinh, hiếm khi rối loạn vận động và cảm giác đối xứng ở ngọn chi	Tăng ANA, tăng globulin tua lạnh, đồng nhiễm viêm gan C, sinh thiết dây thần kinh thấy viêm mạch máu, ngoài ra còn viêm mạch máu ở thận, cơ và các cơ quan khác
Bệnh dây thần kinh trong hội chứng tăng lympho thâm nhiễm lan tỏa (DILS)	Ức chế miễn dịch mức độ vừa	Phần lớn liệt không đối xứng và mất cảm giác, rất hiếm các rối loạn đối xứng ở ngọn chi	Bệnh tương tự hội chứng Sjögren's; CD8+ > 1200/μl
Bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác đối xứng ngọn chi (DSSP)	AIDS hoặc ức chế miễn dịch nặng	Mất cảm giác đối xứng ở ngọn chi, dị cảm và đau ở chân	ENG với các đặc điểm của sợi trục chủ yếu ở các dây thần kinh cảm giác ở chân
<b>Các bệnh lý dây thần kinh thứ phát</b>			
Bệnh lý dây thần kinh do nhiễm độc thuốc	Suy giảm miễn dịch giai đoạn đầu hoặc giai đoạn muộn	Mất cảm giác đối xứng ở ngọn chi, dị cảm và đau chân	Điều trị ddI, ddC, d4T, vincristine, dapsone
Hội chứng yếu thần kinh cơ cấp tính	Suy giảm miễn dịch giai đoạn đầu hoặc giai đoạn muộn	Liệt tứ chi cấp tính tiến triển	Toan lactic khi điều trị NRTI, tổn thương sợi trục thần kinh, bệnh cơ phối hợp
Phức hợp viêm đơn dây thần kinh do CMV hoặc u lympho	AIDS	Mất chức năng cấp tính, không đối xứng của các dây thần kinh đơn lẻ	Nhiễm CMV ở các cơ quan khác, phát hiện CMV DNA trong huyết tương; u lympho không Hodgkin

không Hodgkin			
Viêm đa rễ thần kinh do CMV hoặc M. tuberculosis hoặc do u lympho của màng não	AIDS	Liệt mềm, mất cảm giác, rối loạn chức năng bàng quang	Nhiễm CMV hoặc mycobacteria ở các cơ quan khác, phát hiện mycobacteria trong DNT, tế bào ác tính trong DNT

*Bệnh đa dây thần kinh mất myelin dạng viêm mạn tính (CIDP)*

Trong khi AIDP là một bệnh đơn pha và tự khỏi thì CIDP luôn tiến triển mạn tính hoặc tái phát. Yếu chi và các rối loạn cảm giác thường xuất hiện trong vài tháng. Trong một số ca, các đợt tái phát, thoái lui không hoàn toàn và các đợt ổn định thường xen kẽ nhau.

Trong CIDP cũng như AIDP, DNT luôn bất thường với tăng protein. Ngoài ra thường thấy tăng tế bào mức độ vừa chứ không phải dạng cổ điển không có tế bào trong DNT. Cơ chế bệnh sinh của cả AIDP và CIDP có lẽ là mất myelin do đại thực bào và bổ thể. Hiện chưa rõ lý do tại sao có hiện tượng tự miễn tồn tại mạn tính ở CIDP.

CIDP là một biến chứng hiếm của thời kỳ chuyển đảo huyết thanh hoặc giai đoạn sớm của nhiễm HIV trước khi có AIDS.

*Bệnh dây thần kinh do viêm mạch máu*

Viêm mạch hoại tử ảnh hưởng tới các dây thần kinh ngoại vi là một căn nguyên hiếm của bệnh dây thần kinh trong HIV. Phần lớn bệnh nhân biểu hiện phức hợp viêm đơn dây thần kinh đều đặc trưng bởi hiện tượng mất chức năng cấp tính và hay tái phát của từng dây thần kinh ngoại vi riêng biệt. Tiên lượng phụ thuộc có biểu hiện của quá trình viêm mạch ở các cơ quan khác hay không, ví dụ tim, thận hoặc cơ. Phức hợp miễn dịch hình thành trong viêm gan C hoặc cryoglobulin có lẽ cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh.

*Hội chứng tăng bạch cầu lympho thâm nhiễm lan tỏa (DILS)*

DILS là một căn nguyên hiếm của bệnh dây thần kinh đối xứng ngọn chi với biểu hiện thường gặp là đau. Nó tương tự hội chứng Sjögren, nhưng có sự thâm nhiễm nhiều phủ tạng với số lượng lympho bào CD8 tăng vọt ( $T\ CD8 > 1000/\mu l$ ). Hội chứng sicca (hội chứng khô) với biểu hiện to tuyến mang tai, hạch to, lách to, viêm phổi (pneumonitis) và suy thận có thể xảy ra cùng với bệnh lý sợi trục (Gherardi 1998).

### *Bệnh đa dây thần kinh cảm giác đối xứng ngọn chi (DSSP)*

DSSP là bệnh lý dây thần kinh phổ biến nhất ở bệnh nhân HIV dương tính và bộc lộ triệu chứng trong giai đoạn muộn của bệnh khi CD4 tụt dưới mức 200/ $\mu$ l. Diễn biến lâm sàng chủ yếu là các triệu chứng cảm giác tiến triển từ từ, ví dụ tê bì, dị cảm ở bàn chân và cẳng chân (Bảng 2). Khoảng 30-50% bệnh nhân than phiền về các triệu chứng bong rộp, đau nhói hoặc như dao cắt. Biểu hiện chủ yếu ở ngón chân và bàn chân, đôi khi khiến đi lại khó khăn. Dấu hiệu lâm sàng rõ nhất là giảm hoặc mất phản xạ gân gót, tăng ngưỡng cảm giác rung ở ngón chân và mắt cá và giảm nhạy cảm với cảm giác đau và nhiệt độ phân bố kiểu “đi tắt”, trong khi cảm giác bản thể thường bình thường. Yếu và teo cơ ở bàn chân thường nhẹ và không phải là biểu hiện chính của bệnh. Ngón tay và bàn tay rất hiếm khi biểu hiện triệu chứng.

Biểu hiện ở đùi, thân mình, liệt chân rõ hoặc giảm cảm giác bản thể đều là các biểu hiện không điển hình cho DSSP và cần phải hướng tới bệnh khác, ví dụ một bệnh lý của cơ kèm theo. Mất và rối loạn chức năng của các sợi giao cảm và phó giao cảm có thể dẫn tới hạ huyết áp tư thế, rối loạn cương dương, liệt ruột và các biến đổi của da và móng ở nhiều bệnh nhân DSSP.

#### **Bảng 2: Biểu hiện lâm sàng của DSSP**

Tê bì, đau, dị cảm ở bàn chân và cẳng chân
Giảm hoặc mất phản xạ gân gót
Giảm hoặc mất cảm giác rung ở ngón chân và mắt cá
Không hoặc rất ít các rối loạn chức năng vận động
Không hoặc rất ít biểu hiện ở bàn tay và cánh tay
Diễn biến chậm
Chẩn đoán điện học phát hiện các tổn thương sợi trục
Các rối loạn chức năng thực vật: hạ huyết áp tư thế, rối loạn cương dương

#### *Các bệnh dây thần kinh do nhiễm độc thuốc*

Bệnh dây thần kinh cảm giác ngoại vi đối xứng ở ngọn chi xảy ra ở 10-30% số bệnh nhân điều trị bằng ddI, d4T hoặc ddC. Không thể phân biệt bệnh lý này với DSSP do HIV khi khám lâm sàng hoặc xét nghiệm điện học. Khác biệt duy nhất là tiền sử phơi nhiễm với các thuốc nucleoside gây độc thần kinh. Brew và cộng sự (Brew 2003) thấy tăng lactate huyết thanh ở trên 90% số bệnh nhân bị bệnh lý dây thần kinh do d4T.

Bệnh dây thần kinh do nucleoside xảy ra sau trung bình 12-24 tuần điều trị. Sau khi ngừng điều trị, có thể có một giai đoạn bệnh tụt đi trong 2-4 tuần sau đó bắt đầu có những cải thiện sau 6-12 tuần. Trong một số ca, sự phục hồi là không hoàn toàn. Trong những ca đó, có lẽ còn có một tổn thương khác của dây thần kinh ngoại vi tồn tại trước đó do bản thân HIV gây

ra. Các biểu hiện dưới lâm sàng được khẳng định bằng các xét nghiệm bệnh học đã làm tăng nguy cơ phát bệnh dây thần kinh do NRTI.

Trong nghiên cứu TORO-1 ở Mỹ, 11% số bệnh nhân điều trị bằng T-20 (enfurvitide) biểu hiện bệnh dây thần kinh trong khi nhóm chứng chỉ có 5% (Lalezari 2003), trong khi nghiên cứu TORO-2 ở châu Âu không khẳng định được điều đó (Lazzarin 2003). Vẫn còn các tranh cãi về nguy cơ bệnh dây thần kinh do PI (indinavir, saquinavir, ritonavir, và atazanavir) (Crabb 2004, Pettersen 2006).

<b>Bảng 3: Các thuốc gây độc thần kinh hay dùng trong HIV</b>	
NRTI	ddI, ddC, d4T
Kháng sinh	dapsone, metronidazole, isoniazid
Độc tế bào	vincristine

#### *Hội chứng yếu thần kinh cơ cấp tính*

Trong diễn biến của toan lactic do NRTI, một tình trạng liệt tứ chi nguy hiểm giống như AIDP có thể xảy ra. Trong phần lớn các ca đó có sự phá huỷ sợi trục thần kinh ngoại vi, ngoài ra một số bệnh nhân còn có mất myelin. Sinh thiết cơ thấy viêm cơ hoặc bệnh cơ do ty thể ở một số ca (Simpson 2004).

<b>Bảng 4: Chẩn đoán</b>		
<b>Quy trình</b>	<b>Phát hiện</b>	<b>Bệnh lý</b>
<b>Khám cơ bản (cho mọi bệnh nhân)</b>		
Bệnh sử	Thuốc NTCH Nghiện rượu	Bệnh dây thần kinh do thuốc Bệnh dây thần kinh do CMV hoặc u lympho Bệnh dây thần kinh do rượu
Khám thần kinh	Loại bệnh dây thần kinh (đối xứng ngọn chi, phức hợp viêm đơn dây thần kinh...)	Triệu chứng không do bệnh tủy hoặc bệnh cơ gây ra
Electromyography Electroneurography	Khẳng định bệnh dây thần kinh Mất myelin Đặc điểm sợi trục	Triệu chứng không do bệnh tủy hoặc bệnh cơ gây ra AIDP, CIDP DSSP, Multiplex Neuropathy, DILS
Xét nghiệm máu	HbA1c, glucose Vit B12, B1, B6, Fe, ferritin  ANA, cryoglobulins, huyết thanh chẩn đoán HCV, phức hợp miễn dịch lưu hành, ANCA TPHA CD8+ T-cells > 1200/ $\mu$ l lactate  CMV DNA (nếu CD4+ < 100/ $\mu$ l)	Bệnh đa dây thần kinh do tiểu đường Bệnh thần kinh do suy dinh dưỡng hoặc đồng hóa không hoàn toàn  Bệnh dây thần kinh do viêm mạch máu  Giang mai thần kinh Bệnh dây thần kinh với biểu hiện DILS do nhiễm độc NRTI  Phức hợp viêm đơn dây thần kinh do CMV
<b>Các xét nghiệm khác (chỉ dành cho những trường hợp đặc biệt)</b>		
DNT	Tăng tổng protein Tăng tế bào, CMV DNA Tế bào u lympho, EBV DNA Tăng IgA, trực khuẩn kháng toan, DNA mycobacteria	AIDP, CIDP Viêm đa rễ thần kinh do CMV Viêm màng não do u lympho  Viêm đa rễ thần kinh do lao
Xét nghiệm về thần kinh thực vật (phản ứng da giao cảm, thay đổi của nhịp tim)	Tổn thương các dây giao cảm hoặc phó giao cảm	Các bệnh thần kinh thực vật
MRI (cột sống thắt lưng)	Ép tủy vùng đuôi ngựa	Lymphoma cột sống Toxoplasmosis cột sống
Sinh thiết thần kinh và cơ	Viêm mạch hoại tử Thâm nhiễm CD8 quanh mạch mà không có hoại tử	Bệnh dây thần kinh do viêm mạch Bệnh thần kinh do DILS



### *Bệnh lý đa dây thần kinh và đa rễ thần kinh do các bệnh khác*

Ở bệnh nhân HIV giai đoạn nặng, phức hợp viêm đơn dây thần kinh có thể do CMV hoặc u lympho không Hodgkin gây ra. Các bệnh lý đa rễ thần kinh cấp hoặc bán cấp của vùng đuôi ngựa với biểu hiện liệt mềm 2 chân tiến triển nhanh, rối loạn vận động ruột và rối loạn cảm giác đều có thể xảy ra trong bệnh cảnh nhiễm trùng cơ hội (CMV, lao) hoặc u lympho non Hodgkin xâm lấn màng não. Các nguyên nhân quan trọng khác gây bệnh lý đa rễ thần kinh là nghiện rượu, tiểu đường, suy dinh dưỡng ở bệnh nhân có bệnh tiêu hóa kéo dài, ung thư hoặc suy mòn.

### **Chẩn đoán**

Chẩn đoán bệnh lý dây thần kinh dựa trên bệnh sử và khám lâm sàng. Các xét nghiệm điện học có thể khẳng định và phân biệt với các bệnh khác như bệnh của tủy. Dịch não tủy đôi khi cũng cần thiết nếu nghi ngờ CMV hoặc giang mai. Sinh thiết dây thần kinh và cơ ở bắp chân chỉ cần thiết trong các ca không điển hình - ví dụ DSSP gây đau mà CD4 cao và VL thấp và không có các thuốc độc thần kinh hay yếu tố nguy cơ nào khác kèm theo. Bảng 4 liệt kê các khuyến cáo sử dụng trên lâm sàng.

### **Điều trị**

Điều trị căn nguyên chỉ áp dụng được cho một số bệnh dây thần kinh hoặc rễ thần kinh hiếm gặp. Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch và lọc huyết tương đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị AIDP. Corticosteroid cũng hiệu quả trong CIPD. Trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị CIDP, không thấy có sự khác biệt về hiệu quả giữa globulin miễn dịch, lọc huyết tương và corticosteroid. Tuy nhiên một bệnh nhân có thể chỉ đáp ứng với 1 trong 3 biện pháp. Ở những bệnh nhân chỉ đáp ứng với corticosteroid liều cao, các thuốc ức chế miễn dịch khác như azathioprine, methotrexate liều thấp hàng tuần hoặc cyclosporine có thể thay thế điều trị corticoid kéo dài. Chúng tôi đã gặp những bệnh nhân CIDP có bệnh thoái triển một phần sau khi điều trị steroid và duy trì được trạng thái ổn định trong nhiều năm mà chỉ cần ART.

Đối với bệnh dây thần kinh do thuốc, cần ngừng dùng các thuốc đó. Tuy nhiên, việc thay thế ddI hoặc d4T đôi khi rất khó ở những bệnh nhân nhiễm chủng HIV đa kháng. Trong những trường hợp này, cần phải cân bằng giữa chất lượng cuộc sống khi có triệu chứng của bệnh dây thần kinh và nguy cơ thất bại về miễn dịch và virus. Trong một nghiên cứu nhỏ không làm mù (open-label), sử dụng 2 x 3,500 mg L-acetyl-carnitine đã dẫn tới tái sinh dây thần kinh ngoại vi (trên sinh thiết da), và cải thiện các triệu chứng dây thần kinh do NRTI (Hart

2004). Hai nghiên cứu nhỏ khác cũng khẳng định hiệu quả của L-acetyl-carnitine trong giảm đau ở bệnh nhân mắc bệnh lý dây thần kinh do nhiễm độc thuốc (Herzmann 2005, Osio 2006), nhưng vẫn chưa có các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

Chưa có điều trị căn nguyên cho DSSP. ART có thể cải thiện chức năng của các dây thần kinh cảm giác trong một số ca và do đó, cần lưu ý bắt đầu điều trị HAART hoặc tối ưu hóa phác đồ hiện có ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán DSSP. Trong phần lớn các bệnh nhân, các triệu chứng thần kinh sẽ vẫn tồn tại.

Điều trị triệu chứng cần nhằm vào các triệu chứng gây khó chịu như đau và dị cảm. Các thuốc này không hiệu quả với các thiếu hụt về chức năng của dây thần kinh như mất cảm giác hoặc liệt.

<b>Bảng 5: Điều trị căn nguyên bệnh lý đa dây thần kinh và đa rễ thần kinh</b>	
<b>Bệnh lý</b>	<b>Điều trị</b>
AIDP	Immunoglobulins truyền tĩnh mạch 0.4 g/kg/ngày x 5 ngày hoặc lọc huyết tương (5 lần trong 7-10 ngày)
CIDP	Immunoglobulins truyền tĩnh mạch 0.4 g/kg/ngày x 5 ngày hoặc lọc huyết tương (5 lần trong 7-10 ngày) <i>Hoặc:</i> prednisone 1-1.5 mg/kg/ngày x 3-4 tuần giảm dần liều trong 12–16 tuần
Bệnh dây thần kinh do viêm mạch máu	prednisone 1-1.5 mg/kg/ngày x 3-4 tuần giảm dần liều trong 12–16 tuần
Bệnh dây thần kinh do DILS	Bắt đầu hoặc tối ưu hóa phác đồ ART kèm theo prednisone 1-1.5 mg/kg/ngày x 3-4 tuần giảm dần liều trong 12–16 tuần
Bệnh đa dây thần kinh cảm giác đối xứng ngọn chi	Không rõ điều trị căn nguyên. ART có thể cải thiện chức năng dây thần kinh. Về điều trị triệu chứng xem bảng 6.
Bệnh dây thần kinh do thuốc	Ngừng điều trị thuốc đó nếu được
Phức hợp viêm đơn dây thần kinh hoặc viêm đa rễ thần kinh do CMV	IV foscarnet 2 x 90 mg/kg/ngày <u>công với</u> IV ganciclovir 2 x 5 mg/kg/ngày.
Viêm màng não do u lympho	Bắt đầu hoặc tối ưu hóa phác đồ ART kèm theo tiêm nội tủy methotrexate (qua dẫn lưu não thất hoặc chọc DNT) 12-15 mg 2 x/tuần cho tới khi DNT không còn tế bào ác tính, sau đó 1 x/tuần trong 4 tuần và 1 x/tháng kèm theo 15 mg folineat uống sau mỗi lần tiêm <u>kèm theo</u> điều trị u lympho toàn thân (xem chương tương ứng)
Viêm đa rễ thần kinh do M. tuberculosis	Điều trị lao

Các thuốc trong Bảng 6 được khuyến cáo vì chúng đã được chứng minh là có hiệu quả trên lâm sàng và vì chúng ảnh hưởng rất ít (và dự đoán được) đến ART. Một nghiên cứu đối chứng cho thấy lamotrigine cũng có tác dụng giảm triệu chứng của bệnh dây thần kinh nhiễm

độc (Simpson 2003). Thuốc dung nạp tốt nếu tuân thủ đúng tiến trình tăng liều chậm và ngừng hoặc giảm liều ngay khi có phản ứng da. Trong một nghiên cứu nhỏ, gabapentin cũng hiệu quả trong giảm đau do DSSP (Hahn 2004). Lợi ích của thuốc này là dung nạp tốt và không tương tác với ART. Pregabalin, một thuốc chống co giật giống như gabapentin, đã được cấp phép điều trị đau do bệnh dây thần kinh. Thuốc làm giảm đau ở bệnh nhân bị bệnh dây thần kinh do tiểu đường. Tương tự như gabapentin, thuốc không ảnh hưởng tới ART và được dung nạp tốt. Chúng tôi đã điều trị thành công ngày càng nhiều bệnh nhân DSSP và bệnh dây thần kinh nhiễm độc bằng thuốc mới này.

Một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã không thể phát hiện được hiệu quả điều trị của lidocaine 5% dạng gel khi điều trị đau do bệnh lý dây thần kinh của HIV (Estanislao 2004).

<b>Bảng 6: Điều trị triệu chứng đau do bệnh dây thần kinh</b>		
	<b>Điều trị</b>	<b>Tác dụng phụ</b>
Bước 1:	Lý liệu pháp, biện pháp hỗ trợ (giày rộng...) L-acetyl-carnitine 2 x 2–4 g	Hiếm có dị ứng, ỉa chảy nhẹ
Bước 2:	Tạm thời dùng 3-4 x 1000 mg paracetamol <i>hoặc</i> 2-3 x 50 mg diclofenac <i>hoặc</i> 4 x 40 giọt novaminsulfone trong 10-14 ngày	Buồn nôn, nôn, dị ứng (hiếm)
Bước 3:	Gabapentin 300 mg buổi tối, tăng liều 300 mg một ngày sau mỗi 3 ngày tới liều cao nhất 3 x 1200 mg <i>hoặc</i> Pregabalin 2 x 75 mg trong 1 tuần, tăng liều tới 2 x 150 trong tuần thứ hai, có thể tăng tới 2 x 300 mg <i>hoặc</i> Lamotrigine 25 mg buổi tối, tăng liều 25 mg mỗi 5 ngày cho tới 300 mg <i>hoặc</i> Amitriptyline 25 mg buổi tối, tăng liều 10-25 mg mỗi 2-3 ngày cho tới 3 x 50 mg <i>hoặc</i> Nortriptyline 25 mg buổi sáng, tăng liều 25 mg mỗi 2-3 ngày cho tới 2-3 x 50 mg	Gây ngủ, buồn nôn, chóng mặt, hiếm khi viêm tụy  Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, ban dị ứng  Dị ứng, gây ngủ, đau đầu, buồn nôn  Gây ngủ, hạ huyết áp tư thế, táo bón, chóng mặt, khô miệng, loạn nhịp, bí đái, báo trước: tăng nhãn áp  Hạ huyết áp tư thế, táo bón, chóng mặt, khô miệng, loạn nhịp, bí đái, báo trước: tăng nhãn áp
Bước 4:	Flupirtine 3 x 100, tăng liều tới 3 x 600 mg <i>hoặc</i> Morphine chậm 2 x 10 mg tăng liều dần lên tới 2 x 200 mg	Gây ngủ, táo bón, buồn nôn  Gây ngủ, táo bón, buồn nôn
Lưu ý chung	Tiến 1 bước nếu triệu chứng vẫn tồn tại. Thuốc của bước 3 có thể được phối hợp (ví dụ một thuốc chống co giật và một thuốc chống trầm cảm), thuốc bước 3 và bước 4 có thể được phối hợp (ví dụ flupirtine và một thuốc chống co giật). Nếu cần giảm triệu chứng nhanh, cần bắt đầu điều trị bằng 1 thuốc bước 4 phối hợp một thuốc bước 3 liều thấp rồi tăng liều chậm. Tăng liều càng chậm thì khả năng đạt được liều hiệu quả càng cao.	

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng amitriptyline và nortriptyline đều có các tác dụng phụ kháng phó giao cảm (anticholinergic) rất rõ. Liều giảm đau cũng tương tự liều điều trị trầm cảm và nhiều bệnh nhân không thể dung nạp được những liều đó. Tuy nhiên, liều thấp hơn lại không hiệu quả đối với DSSP. Nortriptyline không có tác dụng an dịu gây ngủ. Chúng tôi đã

sử dụng thuốc này với tỷ lệ thành công cao, mặc dù còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng về ứng dụng của nó trong bệnh lý dây thần kinh do HIV. Duloxetine là thuốc đầu tiên trong nhóm chống trầm cảm mới đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị đau ở bệnh nhân mắc bệnh dây thần kinh do tiểu đường. Theo những kinh nghiệm ban đầu của chúng tôi, thuốc cũng có hiệu quả với DSSP do HIV và bệnh dây thần kinh nhiễm độc. Thuốc chống co giật carbamazepine được dùng rộng rãi trong điều trị đau do dây thần kinh. Tuy nhiên, nó kích thích một số men của hệ CYP450 và ảnh hưởng tới ART. Do đó ứng dụng trong y học HIV còn rất hạn chế. Các opioid mạnh có thể được dùng để điều trị đau mức độ vừa hoặc nặng nếu việc tăng liều thuốc chống trầm cảm và chống co giật không thực hiện được và nếu cần tác dụng giảm đau nhanh (Sindrup 1999). Ngay cả trong các ca bệnh nhân nghiện, vẫn có thể dùng opioid (Breitbart 1997). Đôi khi, cần tăng liều methadone một chút để đạt hiệu quả giảm đau.

### **Bệnh cơ**

Bệnh cơ xảy ra ở 1-2% số bệnh nhân HIV. Chúng có thể xuất hiện ở bất cứ giai đoạn nào của bệnh. Bảng 7 đưa ra một tóm tắt các loại bệnh cơ quan trọng nhất ở bệnh nhân HIV.

Viêm đa cơ do tế bào T gây độc là dạng bệnh cơ phổ biến nhất do HIV. Bệnh cơ do AZT ít khi xảy ra với liều AZT dùng ngày nay. Một số thuốc khác dùng trong HIV (ddI, co-trimoxazole, pentamidine, sulfadiazine, thuốc hạ mỡ máu) hiếm khi gây tiêu cơ vân cấp kèm theo liệt tứ chi và CK tăng cao. Đáng lưu ý là các PI làm tăng nồng độ statin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân do statin (Hare 2002).

Tăng CK thường gặp trong khi điều trị TDF, đặc biệt ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV. Điều này xảy ra do macroenzyme creatine kinase (Macro CK) type 2 và không nên coi đây là chỉ điểm của bệnh thiếu cung cấp máu hoặc bệnh cơ. Việc tích lũy loại isoenzyme của gan này có lẽ là hậu quả của việc suy giảm khả năng thải loại Macro CK2 do TDF gây ra (Schmid 2005).

### **Đặc điểm lâm sàng**

Bệnh cơ ở bệnh nhân HIV thường biểu hiện bằng đau cơ sau tập luyện, xảy ra ở các cơ gốc chi, sau đó là liệt đối xứng tiến triển chậm và teo các cơ gốc chi. Các cơ gốc chi là các cơ hay bị bệnh nhất, nhưng đôi khi các cơ ngón chi, cơ thân mình, cổ, mặt hoặc họng cũng có thể chịu ảnh hưởng.

## Chẩn đoán

Đau cơ, mệt mỏi và tăng CK huyết thanh rất phổ biến trong HIV. Nhưng các triệu chứng không đặc hiệu đó không thể chẩn đoán được bệnh cơ. Chẩn đoán bệnh cơ cần có triệu chứng liệt, teo cơ hoặc các biểu hiện trên điện cơ đồ. Sinh thiết cơ sẽ khẳng định chẩn đoán và còn đưa ra các manh mối giúp phân loại và tìm ra quá trình bệnh sinh của bệnh cơ.

<b>Bảng 7: Bệnh cơ trong HIV</b>	
<b>Tiền phát do HIV</b>	<b>Thứ phát</b>
Viêm đa cơ	Bệnh cơ do AZT
Bệnh cơ nemaline (thể que)	Bệnh cơ do viêm mạch máu
Bệnh cơ hóc (vacuolar myopathy)	Thâm nhiễm u lympho vào cơ
Viêm cơ thể vùi	Viêm cơ nhiễm trùng
	Tiêu cơ vân do nhiễm độc thuốc

## Điều trị

Đau cơ mức độ vừa có thể đáp ứng với thuốc giảm viêm không steroid.

Prednisone (100 mg/ngày trong 3-4 tuần, giảm liều dần) hoặc immunoglobulin tĩnh mạch (0.4 g/kg trong 5 ngày) cũng có hiệu quả trong viêm đa cơ (Espinoza 1991, Viard 1992).

Điều trị bệnh cơ do AZT bằng cách ngừng thuốc. Đau cơ thường giảm sau 1-2 tuần. Nếu triệu chứng tồn tại 4-6 tuần, có thể dùng prednisone như trên.

## Tài liệu tham khảo

1. Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. *Pain* 1997; 72: 235-243. <http://amedeo.com/lit.php?id=9272808>
2. Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=12700465>
3. Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft DNAA. Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. *Nervenarzt* 2000; 71: 442-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=10919138>
4. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 117-19.
5. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Neurology* 1998; 50:1041-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=9566392>
6. Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251:1260-1266. <http://amedeo.com/lit.php?id=15503108>
7. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12410494>
8. Osio M, Muscia F, Zampini L et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients : an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006 ; 11:72-76. <http://amedeo.com/lit.php?id=16519785>
9. Pettersen JA, Jones G, Worthington C et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus acquired immunodeficiency syndrome patients : protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006 ; 59: 816-824. <http://amedeo.com/lit.php?id=16634006>

## 28. HIV và các rối loạn tâm thần

*Susanne Tabrizian và Oliver Mittermeier*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

Các rối loạn tâm thần xảy ra thường xuyên ở bệnh nhân HIV nhưng tỷ lệ mắc thì rất khác nhau tùy từng báo cáo, phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và quần thể nghiên cứu. Thực tế là có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới bệnh lý tâm thần: ví dụ nghiện có thể là một yếu tố nguy cơ độc lập. Ngoài ra, còn tác động bệnh lý thần kinh của bản thân virus và có bằng chứng rằng việc các tế bào thần kinh đệm nhiễm virus dẫn tới các tổn thương thần kinh do độc tố thần kinh. Các nhiễm trùng cơ hội và một số ARV cũng có thể gây các triệu chứng tâm thần.

Ngoài việc ảnh hưởng tới cuộc sống của bệnh nhân, các rối loạn tâm thần còn dẫn tới các vấn đề trong điều trị ARV: tuân thủ điều trị sẽ kém hơn. Vì thế, chẩn đoán sớm và điều trị các rối loạn tâm thần có tầm quan trọng đặc biệt ở người nhiễm HIV (Angelino 2001).

### ***Trầm cảm (Major depression)***

Trầm cảm là rối loạn tâm thần hay gặp nhất ở bệnh nhân HIV. Tỷ lệ mắc khác nhau nhưng có thể tới 40% (Angelino 2001). Trầm cảm là một bệnh nặng với nhiều biến chứng: tới 15-20% số bệnh nhân với các đợt trầm cảm tái phát đã tự tử. Các biến chứng thường gặp khác là thiếu hụt về thể chất, xã hội hoặc tư duy con người (Low-Beer 2000).

Trầm cảm ảnh hưởng tới mọi khía cạnh của cuộc sống và có thể gây tác động nặng nề lên chất lượng cuộc sống. Đặc trưng của trầm cảm là tâm trạng buồn nản, giảm năng lượng và mất hứng thú. Bệnh nhân có xu hướng không thể hào hứng hoặc thỏa mãn với các hoạt động gây ra các cảm giác đó; họ có thể cảm thấy mệt, thiếu năng lượng và luôn trong tâm trạng u ám. Ngoài ra còn có cảm giác tội lỗi, thiếu tự trọng và luôn tự trách mình (Angelino 2001). Các triệu chứng thần kinh sinh dưỡng như mất cảm giác thèm ăn, và rối loạn giấc ngủ (đậy quá sớm) hoặc mệt mỏi cũng thường gặp. Bệnh nhân trầm cảm thường mô tả các triệu chứng thực thể như đau hoặc chóng mặt. Thường thì mức độ nặng của triệu chứng thay đổi trong ngày, thường nặng vào buổi sáng và giảm bớt vào buổi tối. Mất tập trung và suy giảm về nhận thức, giả mất trí nhớ trong trầm cảm cũng có thể xảy ra. Sự xuất hiện các triệu chứng này rất khác nhau và có thể khiến chẩn đoán khó khăn.

Có 2 câu hỏi đơn giản có thể đưa ra các gợi ý tốt:

1. Trong tháng vừa qua có bao giờ bạn cảm thấy buồn bã chán nản hoặc mất hy vọng không?
2. Trong tháng vừa qua bạn có thường thấy mất hứng thú khi làm mọi việc không?

Hai câu hỏi này được khuyến cáo bởi U.S. Preventive Services Task Force để sàng lọc trầm cảm trong chăm sóc ban đầu. Nếu một trong 2 câu hỏi được bệnh nhân khẳng định, thì phải cần các xét nghiệm thêm (Pignone 2002). Biện pháp sàng lọc này có thể được cải thiện bằng cách đơn giản là hỏi xem bệnh nhân có cần giúp đỡ không. Câu hỏi “có gì bạn cần giúp đỡ không?” sẽ tăng tính đặc hiệu khi chẩn đoán trầm cảm (Arroll 2005).

Các tiêu chuẩn ICD-10 sau đây cần được tính đến khi chẩn đoán trầm cảm:

- a) Tâm trạng u ám bao trùm (xem trên)
- b) Mất hứng thú và niềm vui (xem trên)
- c) Giảm năng lượng, giảm hoạt động
- d) Rối loạn giấc ngủ hoặc ngủ nhiều
- e) Tăng hoặc giảm cảm giác thèm ăn
- f) Giảm tập trung và chú ý
- g) Lòng tự trọng và tự tin giảm sút
- h) Ý định tội lỗi và thiếu tư cách
- i) Tâm lý vận động trì trệ hoặc trong trạng thái kích thích
- j) Ý định hoặc hành động tự hủy hoại bản thân hoặc tự tử

Cần điều trị nếu triệu chứng kéo dài trên 2 tuần và có ít nhất 2 trong số 3 triệu chứng đầu kèm theo ít nhất 1 triệu chứng khác.

Tất cả các triệu chứng trên có thể xảy ra như một phản ứng với một sự kiện nặng nề trong cuộc sống hoặc một việc buồn. Trong trường hợp đó không cần phải điều trị ngay lập tức. Nếu triệu chứng kéo dài trong một thời gian bất hợp lý – hơn vài tuần – có lẽ đã là một đợt trầm cảm. Khi đó cần điều trị (Ebert 2001). Điều trị tích cực là hiển nhiên khi bệnh nhân có ý định tự sát. Bệnh nhân HIV có nguy cơ cao hơn quần thể chung. Tỷ lệ ý tưởng tự sát và hành vi tự sát cao nhất sau 1-2 năm từ khi chẩn đoán nhiễm HIV. Tuy nhiên tỷ lệ tự sát trong số bệnh nhân HIV đã giảm đáng kể - có lẽ là những cải thiện từ khi có HAART (Einsiedel 2001).



## **Điều trị**

Điều trị trầm cảm dựa trên 2 nguyên tắc: dùng thuốc và liệu pháp tâm lý. Do chúng tôi không thể thảo luận các khía cạnh khác nhau của liệu pháp tâm lý trong bài viết này, chúng tôi sẽ tập trung vào điều trị bằng thuốc. Nói chung, điều trị bệnh nhân HIV trầm cảm không khác so với những bệnh nhân khác. Trong nhiều nghiên cứu, thuốc chống trầm cảm cũng hiệu quả trong điều trị cho những người nhiễm HIV (Himmelhoch 2005). Vì vậy, thuốc luôn là một thành phần của phác đồ điều trị. Phác đồ cần bao gồm điều trị cấp, điều trị duy trì và điều trị dự phòng tái phát. Mục tiêu của điều trị là thoái lui hoàn toàn các triệu chứng của trầm cảm. Sau khi triệu chứng đã suy giảm, cần điều trị thêm ít nhất 6 tháng nữa. Tại thời điểm kết thúc điều trị, cần giảm thuốc dần dần trong vài tuần.

Khi đã bắt đầu điều trị thuốc chống trầm cảm, có thể phải mất 2 tuần bệnh nhân mới thấy có hiệu quả. Tuy nhiên các tác dụng phụ có thể xuất hiện sớm hơn và bệnh nhân cần được thông báo về điều này. Cần nghĩ tới không đáp ứng điều trị khi đã dùng liều tiêu chuẩn hoặc đã đạt được nồng độ thuốc đủ trong huyết thanh mà không có hiệu quả gì ở bệnh nhân sau 4-6 tuần (Benkert 2003).

Khi đó, cần chuyển sang nhóm thuốc chống trầm cảm khác. Để thêm 2-4 tuần nữa để theo dõi đáp ứng. Hoặc cũng có thể áp dụng chiến lược “tăng thêm” – thêm một thuốc có chứa lithium hoặc tinh chất giáp – do hiệu quả có thể xuất hiện sớm hơn. Đôi khi phối hợp 2 thuốc chống trầm cảm cũng giảm được triệu chứng. Những chiến lược này chỉ nên áp dụng bởi những nhà điều trị có kinh nghiệm. Khi không có nhiều kinh nghiệm, chỉ nên tập trung vào 3-4 thuốc chống trầm cảm. Bằng cách này, các tác dụng phụ và hiệu quả điều trị có thể được theo dõi dễ dàng hơn.

Việc lựa chọn thuốc chống trầm cảm phù hợp cần dựa trên đặc điểm tác dụng phụ, ví dụ tác dụng an dịu hay hoạt hóa. Các phác đồ trước đây cũng quan trọng: một thuốc trước đây có hiệu quả sẽ lại có hiệu quả trên bệnh nhân đó (Ebert 2001).

### *Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (5-HT) chọn lọc (SSRI)*

SSRI được coi là thuốc đầu bảng điều trị trầm cảm ở bệnh nhân HIV do chúng có hiệu quả tốt và dung nạp tốt. Bắt đầu bằng liều thấp sẽ giảm bớt khả năng xuất hiện tác dụng phụ.

Gần đây, đã có các báo cáo về hiện tượng SSRI thúc đẩy tự sát, đặc biệt ở trẻ em và vị thành niên. Khi xem xét các dữ kiện, các nhận xét đó không hằng định và không áp dụng được cho người lớn. Ở phần lớn các quốc gia, tỷ lệ tự tử trong quần thể đã giảm trong những năm qua cho dù lượng thuốc chống trầm cảm được dùng nhiều hơn – đặc biệt là các SSRI. Ngoài ra,

cũng khó thấy được tác động của thuốc lên tự tử do tự tử rất hiếm, ngay cả trong số những bệnh nhân trầm cảm, và do đó rất khó đánh giá nguy cơ tự tử do thuốc, đặc biệt là trong các nghiên cứu lâm sàng ngắn. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu dài hơn để có thêm thông tin về hiệu quả và nguy cơ của thuốc chống trầm cảm (Gunnell 2004).

Nói chung nguy cơ tự sát ở người lớn có lẽ không tăng thêm do uống SSRI. Điều này được một nghiên cứu ở Thụy Điển ủng hộ khi điều tra gần 1500 vụ tự tử và không thấy nguy cơ tăng ở những người bị trầm cảm uống SSRI (Isacsson 2005). Tuy nhiên, các bác sỹ cần theo dõi chặt bệnh nhân khi có các rối loạn tâm thần, bất kể họ đang uống thuốc gì, và nếu cần hỏi bệnh nhân xem họ có các ý tưởng về tự sát hay tự làm hại bản thân hay không để có các đáp ứng kịp thời.

<b>Bảng 1: Selective Serotonin (5-HT) Re-uptake Inhibitors (SSRI) *</b>		
<b>Thuốc (Tên biệt dược™)</b>	<b>Liều/ngày (thường là ngày 1 lần)</b>	<b>a) Tương tác với HAART b) Đánh giá/bình luận c) Tác dụng phụ cụ thể</b>
Citalopram (Cipramil™, Sepram™)	20 mg buổi sáng, liều điều trị thường từ 20-60 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ citalopram b) hiệu quả, dung nạp tốt, không gây ngủ c) Ban đầu là ỉa chảy, buồn nôn, giảm hưng phấn tình dục/cương dương
Fluoxetine (ví dụ Fluctin™, Prozac™)	10 mg buổi sáng trong 2-3 ngày, sau đó 20 mg	a) tăng nồng độ amprenavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir và saquinavir. Nevirapine làm giảm nồng độ fluoxetine b) Hoạt hóa; phân lớn các thử nghiệm lâm sàng với fluoxetine c) xem trên
Fluvoxamine (Fevarin™, Fluvoxamin-neuraxpharm™)	50 mg buổi sáng, sau 3-4 ngày tăng lên 100-200 mg	a) Tăng nồng độ amprenavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir và saquinavir. Nevirapine làm giảm nồng độ fluvoxamine b) Ức chế mạnh CYP1A2 c) xem trên
Paroxetine (Seroxat™, Tagonis™)	10 mg buổi sáng trong 2-3 ngày, liều điều trị là 20 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ paroxetine b) gây một chút buồn ngủ, nếu được uống lúc đi ngủ c) xem trên
Sertraline (Gladem™, Zoloff™)	25-50 mg buổi sáng, liều thấp nhất có hiệu quả 50 mg, cao nhất 150 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ sertraline b) không gây ngủ. Nếu bệnh nhân bồn chồn, kích thích hoặc mất ngủ, có thể phối hợp benzodiazepine – áp dụng với mọi SSRI c) xem trên

\* Lưu ý: SSRIs không được phối hợp với monoamine oxidase inhibitors (MAOI) như Moclobemid (Aurorix™).  
Chỉnh liều khi có bệnh gan hoặc thận (Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001)

### *Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng*

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCAs) – đặt tên theo cấu trúc hóa học có 3 vòng – rất hiệu quả và được nghiên cứu nhiều ở bệnh nhân HIV. Tuy nhiên, tác dụng phụ hay gặp hơn. Tác dụng kháng cholinergic cần được lưu ý: chống chỉ định ở bệnh nhân bí đái và glaucoma góc đóng và cần tránh ở bệnh nhân có block nhánh. Ngoài ra, TCA dễ bị quá liều hoặc không đủ liều. Do đó nếu được thì đo nồng độ thuốc trong huyết thanh.

### **Bảng 2: Thuốc chống trầm cảm 3 vòng**

<b>Thuốc (Tên biệt dược™)</b>	<b>Liều/ngày</b>	<b>a) Tương tác với HAART b) Đánh giá/bình luận c) Tác dụng phụ cụ thể</b>
Amitriptyline (ví dụ Saroten™, LaroxyI™, Novoprotect, Amineurin™)	Ban đầu 2-3 x 25 mg, liều điều trị thường là 3 x 50 mg hoặc 2 x 75 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ amitriptyline b) Gây ngủ. Tăng cân, táo bón - có thể lại được ưa thích c) Hội chứng sáng khi tăng liều nhanh
Clomipramine (Anafranil™, Hydiphen™)	2-3 x 25 mg trong 3 ngày, liều điều trị thường là 3 x 50 mg hoặc 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ clomipramine b) Ban đầu có thể gây bồn chồn, kích thích, nếu có thể thì phối hợp benzodiazepine, xem trên c) Hiệu quả trong đau mạn tính
Doxepin (Aponal™, Siquan™)	Khởi đầu 3 x 25 mg liều điều trị thường là 3 x 50 mg hoặc 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ doxepin b) xem trên c) thường gây cương dương
Imipramine (Tofranil™, Pryleugan™)	2-3 x 25 mg trong 3 ngày, liều điều trị thường là 3 x 50 mg hoặc 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, ritonavir tăng nồng độ imipramine b) xem trên c) tác dụng kháng cholinergic đặc biệt trong thời gian mới dùng thuốc

Xem thêm Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001

#### *Các thuốc và phương pháp điều trị khác*

Có nhiều loại thuốc chống trầm cảm khác nhưng hiện tại chưa có nhiều dữ liệu về ứng dụng của chúng cho bệnh nhân HIV. Các thuốc này bao gồm thuốc đồng vận noradrenergic và serotonergic có tên mirtazapine (khác với SSRI và TCA, chưa có báo cáo nào về rối loạn chức năng tình dục khi dùng thuốc này) và thuốc phối hợp ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenaline có tên venlafaxine. Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc noradrenaline có tên reboxetine đang là một hứa hẹn cho điều trị bệnh nhân HIV do nó không chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP450) (Carvalho 2003).

<b>Bảng 3: Các thuốc chống trầm cảm khác</b>		
<b>Thuốc (Tên biệt dược™)</b>	<b>Liều/ngày</b>	<b>a) Tương tác với HAART b) Đánh giá/bình luận c) Tác dụng phụ cụ thể</b>
Mirtazapine (Remeron™)	Khởi đầu 15 mg lúc đi ngủ, liều điều trị thường là 30-45 mg	a) không rõ b) gây ngủ, tăng cân, không gây rối loạn chức năng tình dục c) Lưu ý: không dùng khi giảm bạch cầu
Reboxetine (Edronax™)	Khởi đầu 2 - 4 mg Duy trì điều trị ở liều 8-12 mg	a) không rõ b) không gây ngủ c) khô miệng, mất ngủ, vã mồ hôi, run và bí đái Lưu ý: giảm liều (2 x 2 mg) khi suy gan hay suy thận
Venlafaxine (Trevilor™)	Khởi đầu 37.5 mg vào buổi sáng ngày 2 lần, liều duy trì 75 - 375 mg/ngày	a) Lopinavir-ritonavir, ritonavir tăng nồng độ venlafaxine b) Dạng phóng thích kéo dài có ít tác dụng phụ hơn. Hiệu quả trong các trường hợp lo âu c) Lúc đầu có nhiều tác dụng phụ tiêu hóa. RR tăng, các phản ứng dị ứng ngoài da, chậm xuất tinh

Xem thêm Angelino 2001, Benkert 2003

Các dạng bào chế mới của các thuốc hiện có đang được tạo ra: dạng tiêm tĩnh mạch với tác dụng nhanh hơn hoặc dạng SSRI dùng tuần 1 lần (Norman 2004). Ngoài ra, các enantiomer đã được giới thiệu ở một số nước, ví dụ S-enantiomer của citalopram là escitalopram. Nó mạnh gấp 2 lần khi ức chế tái hấp thu serotonin và duy trì được hiệu quả điều trị ở liều thấp hơn. Tương tác với ritonavir – chất ức chế CYP3A4 – cũng ít có ý nghĩa lâm sàng hơn (Gutierrez 2003). Tuy nhiên chưa có thuốc nào là tuyệt hảo và khi không có kinh nghiệm về bệnh tâm thần, chỉ nên dùng 1 số ít thuốc mà mình biết rõ, không nên thay mọi loại thuốc hiện có.

Ngoài ra, các thuốc thảo dược cũng đang được dùng cho dù còn nhiều tranh cãi về hiệu quả của chúng. Đã từng có những kỳ vọng về St. John wort – một loại thảo dược không có tác dụng phụ nặng – khi các thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả chống trầm cảm với các dạng trầm cảm nhẹ và vừa (Lindle 1996). Tuy nhiên các kỳ vọng đó đã tan vỡ khi St. John's wort không hề hiệu quả hơn giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng sau này (Hypericum Depression Trial Study Group 2002). Hơn nữa, SSRI trong nghiên cứu này cũng không hiệu quả lắm và chỉ có một xu hướng tốt hơn so với giả dược.

Còn nhiều biện pháp điều trị khác ngoài thuốc, ví dụ cai ngủ có kiểm soát, khi bệnh nhân phải thức suốt đêm. Sau thủ thuật này, triệu chứng trong ngày hôm sau giảm rõ rệt ở một nửa số bệnh nhân – nhưng chỉ đến giấc ngủ tối sau đó. Lặp lại biện pháp cai ngủ có thể giảm thời gian của đợt trầm cảm. Liệu pháp ánh sáng, đặc biệt trong dạng trầm cảm theo mùa, và sốc

điện đối với các bệnh nhân không đáp ứng cũng là những lựa chọn điều trị. Chưa có số liệu về việc sử dụng các biện pháp này ở bệnh nhân HIV. Một số nghiên cứu lâm sàng nhỏ có đưa ra bằng chứng về hiệu quả của tập luyện ở bệnh nhân HIV (Neidig 2003). Đi bộ nửa giờ trong 3 lần mỗi tuần là một liệu thuốc chống trầm cảm tốt mà chưa được thực hiện thường xuyên.

### **Loạn thần**

Loạn thần nổi bật bởi biểu hiện ảo giác và hoang tưởng, và bệnh nhân không có ý niệm gì về nhân cách bệnh lý của mình. Tỷ lệ loạn thần ở bệnh nhân HIV hoặc AIDS hiện vẫn chưa rõ: từ 0.2 đến 15% (Sewell 1996). Về cơ bản loạn thần có thể được chia thành 2 thể:

#### **Loạn thần tiên phát**

Biểu hiện loạn thần xảy ra độc lập với nhiễm HIV và được coi là một tình trạng bệnh lý đồng thời. Các bệnh lý như tâm thần phân liệt, các rối loạn kiểu phân liệt và các rối loạn tâm thần nặng có thể được liệt vào nhóm này. Các triệu chứng điển hình là ảo giác, hoang tưởng, rối loạn ngôn ngữ (nói chệch hoặc không mạch lạc) hoặc các cư xử lung tung hoặc căng cứng. Về mặt bệnh sinh, người ta đưa ra nguyên tắc sinh-tâm lý, tức là mẫu hình dễ tổn thương do stress. Ngoài ra, các yếu tố di truyền và tâm lý xã hội cũng góp phần gây tăng tính nhạy cảm với các biểu hiện loạn thần.

Do đó, nhiễm một virus hướng thần kinh như HIV có thể khởi phát một tình trạng loạn thần tồn tại tiềm tàng từ trước (Einsiedel 2001).

#### **Loạn thần thứ phát**

Triệu chứng điển hình của một loạn thần thứ phát là ảo tưởng và ảo giác. Chúng gây ra bởi một rối loạn thực thể của hệ thần kinh trung ương do hậu quả của một bệnh lý toàn thân. Ở bệnh nhân HIV, bệnh lý đó có thể là một NTCH, u lympho của não hoặc bệnh não do HIV. Ngoài ra, các triệu chứng loạn thần còn có thể do thuốc hoặc tương tác thuốc, ví dụ trong HAART (Foster 2003). Do đó cần khai thác kỹ bệnh sử và tiền sử dùng thuốc, đặc biệt là những thay đổi thuốc gần đây.

Các ảo tưởng xảy ra rất đa dạng, có thể là ảo tưởng về thân thể, hoang tưởng tự cao, ảo tưởng về tôn giáo, và thường gặp nhất là paranoia hoặc hoang tưởng hành hạ. Các bệnh ảnh hưởng tới các cấu trúc dưới vỏ hoặc thùy thái dương hay liên quan tới ảo tưởng hơn so với các vùng khác. Đối với ảo giác, mọi giác quan (thị giác, thính giác, khứu giác, vị giác và xúc giác) đều có thể bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân có bệnh lý toàn thân không được chẩn đoán, ví dụ nhiễm HIV, có thể biểu hiện tình trạng tâm thần cấp tính, ví dụ do bệnh não HIV, tổn thương não do NTCH của thần kinh trung ương như toxoplasma, ung thư của hệ thần kinh trung ương hoặc các rối loạn chuyển hóa. Đối với loạn thần cấp, chụp MRI của não (nhạy hơn CT) và xét nghiệm dịch não tủy cần được tiến hành càng sớm càng tốt. Nhiễm HIV không gây tổn thương tâm lý bệnh nào đặc hiệu (Röttgers 2000).

### **Điều trị**

Nếu trong loạn thần thứ phát, cần điều trị căn nguyên của bệnh lý toàn thân trước thì trong loạn thần tiên phát, do căn nguyên đa yếu tố, cần phối hợp điều trị bằng thuốc, tâm lý trị liệu, can thiệp tâm lý giáo dục và tâm thần-xã hội.

Điều trị triệu chứng bằng thuốc an thần là điều trị hàng đầu trong giai đoạn cấp của loạn thần tiên phát. Về nguyên tắc, điều trị bằng thuốc ở bệnh nhân HIV không khác nhiều so với bệnh nhân thông thường, nhưng cần bắt đầu với liều thấp và chỉnh liều cẩn thận (Farber 2002), do rối loạn chức năng của hàng rào máu não và tác dụng phụ hay gặp hơn: bắt đầu thấp, tiến chậm!

Trong loạn thần cấp, bất kể căn nguyên là gì, điều trị bằng các thuốc chống loạn thần truyền thống như haloperidol 5 mg uống hoặc tiêm bắp thường đem lại thành công. Nếu cần thêm tác dụng an thần cho những ca nặng, có thể dùng phối hợp benzodiazepine. Khi bệnh nhân có các hành vi hung hăng, diazepam 5-10 mg uống hoặc tiêm bắp là một lựa chọn tốt; nếu triệu chứng sợ hãi hoặc bối rối là chính thì có thể dùng lorazepam tới liều 2.5 mg. Trong thời kỳ sau của điều trị, có thể chuyển sang một thuốc chống loạn thần không điển hình (xem dưới).

Với các dạng loạn thần ít cấp tính hơn và loạn thần tiên phát mắc đồng thời, dùng các thuốc chống loạn thần không điển hình vẫn là lựa chọn tốt do nhiều lý do: chúng gây ít tác dụng ngoại tháp (EPS) và rung giật cơ (tardive dyskinesia) hơn so với các thuốc chống loạn thần điển hình. Ngoài ra, chúng cũng ưu thế hơn ở những bệnh nhân không đáp ứng và khi điều trị những triệu chứng âm tính: thu mình lại, rút khỏi các mối quan hệ, mất hứng thú, cào bẳng về cảm xúc, thờ ơ, ngôn ngữ nghèo nàn, mất hứng thú. Đó là những triệu chứng đáng ngại nhất làm suy nhược trong loạn thần. Do nguy cơ gây EPS và rung giật cơ ít hơn, việc điều trị bằng các thuốc chống loạn thần không điển hình có thể giúp tuân thủ tốt hơn. Nếu không đạt được hiệu quả mong muốn, có thể chọn một thuốc chống loạn thần không điển hình khác sau khoảng 4 tuần.

<b>Bảng 4: Các thuốc chống loạn thần không điển hình</b>		
<b>Thuốc (Tên biệt dược™)</b>	<b>Liều/ngày</b>	<b>a) Tương tác với HAART b) Đánh giá/bình luận c) Tác dụng phụ cụ thể</b>
Amisulpirid (Solian™)	Ngày 2 lần Triệu chứng dương tính: 400-800 mg Triệu chứng âm tính: 50-300 mg Duy trì: 200-400 mg	a) Không có tương tác b) thải gần như toàn bộ qua thận, ưu thế ở bệnh nhân có tổn thương gan c) có thể EPS khi liều > 400 mg/ngày, thường không nặng
Clozapine (Leponex™)	bác sĩ kê đơn cần đăng ký với nhà sản xuất bắt đầu bằng 6.25-12.5 mg, tăng mỗi 1-2 ngày lượng 25 mg tới liều cao nhất 600 mg. duy trì: 100-400 mg	a) Do nguy cơ mất bạch cầu hạt (1-2%), không khuyến cáo ở bệnh nhân HIV b) Thuốc chống loạn thần không điển hình dùng tốt cho tâm thần phân liệt không đáp ứng và bệnh nhân có EPS không dung nạp được c) Mất bạch cầu hạt, co giật, an thần, tăng cân và tăng đường huyết
Olanzapine (Zyprexa™)	Liều khởi đầu 5 mg lúc đi ngủ Duy trì 5-20 mg  khi cần an thần trong ngày: 2-3 liều/ngày	a) Không tương tác với PIs b) Tác dụng chống loạn thần tốt. Ít EPS khi < 20 mg. Đã có thử nghiệm ở bệnh nhân HIV. Tác dụng phụ, tăng cân (tùy theo liều) và/hoặc tác dụng an thần có thể lại được ưa chuộng c) Ở 1-10 %: EPS (ví dụ liên tục vận động – akathisia), ngủ gà, cương dương, tăng men gan. Lưu ý: có thể gây tăng đường huyết
Quetiapine (Seroquel™)	Khởi đầu bằng 25 mg chính liều chậm tới 300-450 mg chia thành 2 liều/ngày	a) Chống chỉ định phối hợp với ritonavir, macrolide và ketoconazole b) chưa có thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân HIV được công bố. c) Thường gặp (>10 %) an dậu, ngủ gà. Đôi khi cương dương, tăng men gan, tăng cân. Lưu ý: giảm bạch cầu
Risperidone (Risperdal™)	chỉnh liều chậm trong 1 tuần khởi đầu bằng 0.5-2 mg duy trì: 4-6 mg chia 2 liều/ngày suy gan thận không vượt quá 4 mg/ngày!	a) NRTIs tăng nồng độ risperidone huyết tương. b) Hiệu quả chống loạn thần tốt. EPS phụ thuộc liều: rất hiếm khi ≤ 6 mg. Thử nghiệm trên bệnh nhân HIV đã được công bố. Không ảnh hưởng lên công thức máu, không gây tăng co giật. Thuốc đầu tiên có dạng tác dụng kéo dài (tuần 2 lần). c) Cương dương, đặc biệt lúc ban đầu và khi liều cao – chỉnh liều chậm!
Ziprasidone (Zeldox™)	Khởi đầu bằng 2 x 20 mg Liều cao nhất 2 x 80 mg Có thể tiêm bắp.	a) Chưa được đánh giá b) Chưa có nghiên cứu ở người nhiễm HIV. Chống chỉ định ở bệnh nhân có QT kéo dài, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ EPS không cao hơn giả dược. Tăng cân rất ít. c) Lưu ý: QTc kéo dài! > 1 %: ngủ gà, hạ huyết áp, an dậu



## Điều trị cấp cứu tâm thần

Quan trọng nhất: xuống thang dần bằng “chặn trước” - bao gồm các biện pháp như liên tục tiếp xúc với bệnh nhân, xử trí nghiêm túc nhưng không đối đầu với họ. Nếu cần phải kiềm chế bệnh nhân, cần tiến hành bình tĩnh nhưng thật chắc chắn. Luôn để cho bệnh nhân cơ hội tự điều chỉnh các hành vi của họ và sử dụng biện pháp kiềm chế nhẹ nhàng nhất.

<b>Bảng 5: Cấp cứu tâm thần (Benkert 2003; Currier 2004)</b>	
Chẩn đoán	Điều trị thuốc hướng thần
Trạng thái kích thích trong loạn thần	Haloperidol 5-10 mg uống hoặc tiêm bắp, có thể lặp lại sau 30 phút, tối đa 50 mg trong 24 giờ đầu. Lưu ý: EPS – khi đó 2.5-5 mg (1/2-1 ống) biperidene (Akinethon™) IV hoặc IM.
Kích thích và hung hăng	cộng với uống hoặc tiêm TM 2 mg lorazepam, khi cơn hoảng loạn chiếm ưu thế, liều cao nhất 10 mg/ngay (bệnh nhân nội trú) hoặc diazepam, khi cần tác dụng an dịu mạnh hơn; ở bệnh nhân hung hăng: 10 mg PO, IM hoặc IV chậm. Có thể lặp lại sau 30 phút. Liều tối đa 40-60 mg tiêm hoặc 60-80 mg uống (bệnh nhân nội trú). Lưu ý: hạ huyết áp, ức chế hô hấp
Nhiễm độc cấp thuốc kích thần	cách khác uống 2 mg risperidone + 2 mg lorazepam (Currier 2004)
Sảng do bệnh lý toàn thân (ví dụ nhiễm trùng, exsiccosis, rối loạn điện giải)	điều trị bệnh lý toàn thân nếu cần điều trị thuốc chống loạn thần melperone 50-100 mg để an thần hoặc haloperidol (đặc biệt khi có triệu chứng loạn thần) 2-5 mg PO hoặc IM.
Sảng do thuốc (ví dụ thuốc chống trầm cảm, kháng sinh, hiếm khi là efavirenz hoặc thuốc khác)	thay hoặc giảm thuốc gây tác dụng phụ tùy theo độ nặng của triệu chứng, ếu cần điều trị thuốc chống loạn thần melperone 50-100 mg để an thần hoặc haloperidol 2-5 mg PO hoặc IM với bệnh nhân nội trú nếu cần, dùng clomethiazole 2 viên nang mỗi 2 giờ, tối đa 20 viên/ngày. Lưu ý: ức chế hô hấp, tăng tiết, chỉ dành cho bệnh nhân nội trú!

## Tài liệu tham khảo

1. Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with HIV. CID 2001; 33: 847–56.
2. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. E ffect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. BMJ 2005, 331:884. <http://amedeo.com/lit.php?id=16166106>
3. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003.
4. Berzewski H. Juristische Aspekte des psychiatrischen Notfalls. psycho25(1999), Sonderausgabe III/99,125-32
5. Carvalhal AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczynski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 421-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=12716244>
6. Ebert D. Psychiatrie systematisch 4. Auflage - Bremen UNI-MED, 2001.
7. Einsiedel RW von, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV-Patienten mit psychiatrischen Krankheiten. Behandlungsstrategien und Medikamenteninteraktionen. Nervenarzt 2001; 72: 204-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=11268765>

## **29. Rối loạn chức năng tình dục trong HIV/AIDS**

*U. Fritz Bredeek và Christoph Mayr*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Giới thiệu**

Cuộc điều tra đa quốc gia trên nam giới lớn tuổi (MSAM) đã phỏng vấn 14.254 nam giới tuổi 40-70 và thấy hứng thú tình dục vẫn duy trì ở nhóm quần thể đó: 83% cho rằng thỏa mãn và hứng thú về tình dục là một thành phần quan trọng hoặc rất quan trọng trong cuộc sống của họ. Tần suất hoạt động tình dục là 5.8 lần/tháng. Từ các nghiên cứu khác, rối loạn cương dương là một yếu tố tác động nặng nề lên chất lượng cuộc sống của nam giới (Feldman 1994).

Nhiều yếu tố ảnh hưởng tới chức năng tình dục và hoạt động tình dục mà yếu tố có vai trò chủ đạo là tuổi (Feldman 1994). Nhiễm HIV có thể dẫn tới rối loạn chức năng tình dục do các tương tác đã biết giữa hệ sinh dục và hệ miễn dịch, hệ nội tiết và hệ thần kinh nội tiết. Nhiễm HIV có tác động mạnh về tâm lý, và điều trị ARV kéo dài cũng có thể đem lại tác động âm tính về tâm lý lên sức khỏe tình dục. Hội chứng rối loạn phân bố mỡ do HAART có đặc điểm tương tự hội chứng chuyển hóa với tăng đề kháng insulin, tăng cân, rối loạn mỡ máu và tăng huyết áp. Mối tương tác giữa hội chứng chuyển hóa và rối loạn cương dương (ED) khiến ED trở thành một dấu ấn dự báo cho hội chứng chuyển hóa (Shabsigh in 2005).

Vẫn còn nhiều câu hỏi về các rối loạn tình dục ở bệnh nhân HIV và cách điều trị rối loạn đó.

### **Định nghĩa**

Rối loạn cương dương được định nghĩa là “hiện tượng mất khả năng cương cứng đủ để thực hiện hoạt động tình dục, xuất hiện lặp lại nhiều lần hoặc liên tục” (NIH 1993). Chẩn đoán được xác định khi hiện tượng tồn tại ít nhất 6 tháng, và ít nhất 70% số lần thực hiện hoạt động tình dục không thành công.

Cần phân biệt rõ rối loạn cương dương (ED) với rối loạn hứng thú tình dục (libido disturbance), vốn được định nghĩa là hiện tượng giảm hoặc mất hoàn toàn ham muốn tình dục và với rối loạn xuất tinh (xuất tinh sớm hoặc xuất tinh muộn).

### **Căn nguyên của rối loạn chức năng tình dục trong HIV/AIDS**

Căn nguyên của rối loạn chức năng tình dục (SD) rất đa dạng. Một bước ngoặt đã xảy ra từ 1980: các tiến bộ về chẩn đoán và kiến thức về quá trình lão hóa ở nam giới đã dẫn tới niềm

tin rằng 80% số ca có liên quan về hữu cơ và 50% có căn nguyên thuần túy hữu cơ. Căn nguyên tâm lý đơn thuần chỉ có trong 20% số ca (NIH năm 1993). Đối với HIV thì vấn đề nằm ở chỗ khả năng mắc SD không chỉ tăng lên do bệnh mạn tính mà còn do các bệnh lý đồng nhiễm khác ở bệnh nhân HIV và bệnh nhân ngày càng già hơn, các yếu tố căng thẳng tâm lý và nhu cầu phải điều trị nhiều thuốc (Crum 2005).

### **Tuổi**

Nguyên nhân sinh học quan trọng nhất gây ra ED là tuổi. ED tồn tại dưới nhiều mức độ, từ nhẹ (17%) đến vừa (17-34%) và hoàn toàn (5-15%) trong số 52% số nam giới tuổi từ 40 đến 70 (Feldman 1994). Tỷ lệ mắc ED chung ở mức 7% ở nam giới 18-29 tuổi (Braun 2000) tới 85% ở nam giới 76-85 tuổi.

Thời gian sống và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân HIV được cải thiện đã ảnh hưởng ngày càng rõ tới tỷ lệ mắc SD. Các thay đổi liên quan tới tuổi tác, như giảm sản xuất testosterone, giảm độ nhạy của các mô cương thứ phát sau giảm kích thích thần kinh và nội tiết, và các vấn đề về mạch máu cũng đã tăng lên trong bối cảnh nhiễm HIV và điều trị HIV.

### **Các yếu tố nguy cơ: các bệnh lý và bệnh kèm theo**

Các nguy cơ quan trọng của ED thường cùng xuất hiện ở bệnh nhân HIV, bao gồm nghiện rượu, hút thuốc lá và các thuốc gây nghiện khác; các rối loạn chuyển hóa (tăng mỡ máu, tiểu đường); và các bệnh tim mạch mà tăng huyết áp đặc biệt quan trọng. Về mặt sinh lý bệnh học, phần lớn các ca ED là do các thay đổi về thần kinh (bệnh đa dây thần kinh) và mạch máu (bệnh vi mạch và bệnh mạch máu lớn); tuy nhiên, ED cũng có thể là dấu hiệu sớm của một hội chứng chuyển hóa.

Các yếu tố nguy cơ khác là rối loạn nội tiết, các bệnh thần kinh (ví dụ xẹp đĩa đệm) hoặc các bệnh nhiễm trùng. Một căn nguyên hay gây ED ở nam giới trẻ tuổi là bệnh thận mãn tính hoặc rối loạn chức năng gan (viêm gan, xơ gan). Các vấn đề tâm lý xã hội, xung đột trong quan hệ và các bệnh tâm thần (ví dụ trầm cảm) cũng thường có mối liên quan tới rối loạn chức năng tình dục. Huyết quả là bệnh nhân HIV có nguy cơ cao mắc rối loạn cương dương.

<b>Bảng 1: Các thuốc/nhóm thuốc có thể gây rối loạn cương dương</b>	
Rượu	Nicotine
Thuốc hạ áp	Thuốc chống trầm cảm
Lợi tiểu	Thuốc chống thấp khớp (NSAR)
Thuốc hạ mỡ máu	Thuốc đối kháng H2, ức chế bơm proton
Thuốc chống co giật	Thuốc làm an dịu

Opiates	Gestagens/estrogens
Hóa trị liệu, HAART	Amphetamines, chất gây ảo giác

### **Các thuốc**

Rất nhiều thuốc có ảnh hưởng bất lợi lên chức năng tình dục, chủ yếu là tác động lên hứng thú tình dục và khả năng cương. Xem bảng 1 để biết các thuốc có tác dụng này. Các thuốc ARV cũng có liên quan tới SD; và cả thời gian điều trị cũng như phác đồ phối hợp đều có tác dụng thúc đẩy. Trong một điều tra chuẩn hóa trên 78 nam giới nhiễm HIV là người đồng tính luyến ái nam do Cove tiến hành ở London năm 2004, 69% báo cáo họ có ít nhất một lần rối loạn chức năng tình dục và 38% có ED. Mọi thuốc ARV đều có thể làm giảm chức năng tình dục. Một số nghiên cứu (Colson 2002, Schrooten 2001, Martinez 1999) cho thấy PI là thủ phạm, nhưng không được khẳng định bởi Lallemand 2002. Các theo dõi của chúng tôi cho thấy phối hợp NRTI và PI là tương đương nhau khi gây vấn đề này.

### **Các nghiên cứu đang tiến hành**

Tỷ lệ mắc SD tăng ở bệnh nhân HIV tới mức 50% trong những năm đầu thập kỷ 1990 (Tindall 1994). Các kết quả tương tự cũng gặp ở phụ nữ nhiễm HIV (Goggin 1998). Tỷ lệ mất hứng thú (48%) và ED (25%) ở những người đồng tính luyến ái nam nhiễm HIV đang điều trị HAART tăng rõ rệt so với nhóm đồng tính luyến ái nam nhiễm HIV không điều trị HAART (26% cả 2 chỉ số) hoặc người đồng tính luyến ái nam không nhiễm HIV (các giá trị tương ứng là 2% và 10%) (Lamba 2004).

Một điều tra tiến hành trên 904 bệnh nhân nam và nữ nhiễm HIV ở 10 nước châu Âu (Schrooten 2001) đã cho thấy mất hứng thú và ED xuất hiện nhiều hơn rõ rệt ở những bệnh nhân đang điều trị phác đồ có PI so với bệnh nhân không điều trị PI (40 so với 16% cho mất hứng thú và 34 so với 12% cho ED). Một phân tích đa biến cho thấy các yếu tố sau có liên quan tới mất hứng thú: đang hoặc đã điều trị một PI, nhiễm HIV có triệu chứng, tuổi, và đồng tính luyến ái nam. Ngoài ra, dùng các thuốc gây yên dậu cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập gây ED.

Tác động của PI lên SD cũng đã được Collazos (2002) mô tả trong một nghiên cứu tiền trên 189 bệnh nhân. Không thấy có mối liên quan giữa nồng độ hormone giới tính và tỷ lệ mắc SD. Ở những người điều trị PI, nồng độ testosterone còn cao hơn so với bệnh nhân điều trị phác đồ NNRTI, trong đó nồng độ 17 $\beta$ -estradiol tăng rõ rệt.

Khi tiến hành phỏng vấn 156 MSM, không thấy vai trò của PI gây SD (Lallemand 2002). 71% số người tham gia có các dấu hiệu của SD từ khi bắt đầu ART; tuy nhiên, trong các nhóm phân tầng điều trị (PI 71%, không PI 65%, không PI trong vòng 4 tuần gần nhất 74%), không có sự khác biệt rõ rệt giữa bệnh nhân uống và bệnh nhân không uống PI. 18% số bệnh nhân đã mắc SD từ trước khi được chẩn đoán nhiễm HIV, và 33% trước khi bắt đầu ART. Tác động của các yếu tố tâm lý cũng đã được nhấn mạnh trong một nghiên cứu, trong đó tỷ lệ MSM nhiễm HIV có ED tăng từ 38% lên 51% khi dùng bao cao su (Cove 2004).

Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh tác động tích cực của điều trị thay thế testosterone ở nam giới nhiễm HIV có suy giảm sinh dục (Rabkin 2000, Grinspoon 1998). Thiếu hụt testosterone có thể gây sút cân, giảm khối lượng cơ, loãng xương và trầm cảm (Grinspoon 1996, Huang 2001).

### **Chẩn đoán rối loạn chức năng tình dục**

Cần làm đủ các thủ tục để chẩn đoán SD trước khi điều trị. Các thủ tục này bao gồm tiền sử đầy đủ về tình dục, xã hội và gia đình, tiền sử sử dụng thuốc gây nghiện, tiền sử gia đình (ví dụ tiểu đường) cũng như tiền sử bệnh tật khác. Khám lâm sàng kỹ càng là rất quan trọng. Cần xét nghiệm nồng độ testosterone trong máu để xác định chức năng nội tiết của tinh hoàn. Tính chỉ số testosterone tự do được khuyến cáo do chỉ số này phản ánh hoạt tính sinh học thực sự của testosterone. Việc đo testosterone tự do trực tiếp bằng xét nghiệm là không đáng tin cậy ([www.issam.ch](http://www.issam.ch)).

<b>Bảng 2: Các xét nghiệm chẩn đoán rối loạn cương dương</b>	
<b>Các hormone</b>	<b>Xét nghiệm khác</b>
Testosterone (testosterone tự do lưu hành)	CTM
Luteotropic hormone	Glucose, HbA1c
Follicular stimulating hormone	Lipid
LHRH	
HCG	TSH
Prolactin, PSA	Nước tiểu

Testosterone thấp dẫn tới phải đo LH và FSH. Có thể phải tiến hành thêm thử nghiệm kích thích LH hoặc FSH (do các nhà nội tiết thực hiện) để loại trừ suy sinh dục thứ phát. NPT (đo độ cương của dương vật ban đêm) là một biện pháp ít xâm nhập để đo mức cương buổi tối. 3-6 lần cương mỗi tối với độ cứng ít nhất 70%, kéo dài 10 phút được coi là bình thường. Câu hỏi về cương dương buổi sáng có thể là một tiêu chuẩn quan trọng trong tiền sử.

Các chẩn đoán nam học khác bao gồm siêu âm bìu, và nếu có vú to hoặc nghi ngờ tổn thương tuyến yên (nghĩa là có tăng prolactin hoặc estrogen), có thể chụp MRI hố yên. Các xét nghiệm khác về mạch máu như siêu âm Doppler dương vật và siêu âm thể hang; và Cavernosum EMG, đo độ rung, EMG của cơ thắt và N. pudendus. Tuy nhiên hiếm khi các xét nghiệm đó được thực hiện và cũng chỉ dành cho các nhà niệu học.

## ***Điều trị rối loạn chức năng tình dục***

### **Đại cương**

Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5 inhibitors: sildenafil, vardenafil, tadalafil) đã cải thiện điều trị ED. Các thuốc này dễ uống, hiệu quả và dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, chúng không được bảo hiểm y tế chi trả (trừ một số công ty bảo hiểm tư nhân). Từ khi có các chất ức chế PDE-5, việc tiêm vào thể hang hoặc đặt các thuốc vận mạch prostagalandin vào niệu đạo đã trở thành thứ yếu. Ngày nay, các phẫu thuật như phẫu thuật tĩnh mạch dương vật, tái tạo mạch máu hoặc tạo hình cũng không còn được sử dụng nhiều.

Đối với các bác sỹ HIV, cần nhớ các tương tác giữa thuốc ức chế PDE-5 và HAART (đặc biệt là PI và delavirdine). Do khả năng ức chế hệ men cytochrome p450 (CYP3A4), nồng độ của chất ức chế PDE-5 sẽ tăng trong máu. Cần thảo luận điều này với bệnh nhân. Đặc biệt, bệnh nhân điều trị boosted PI cần được khởi đầu bằng liều thấp chất ức chế PDE-5. Chúng tôi khuyến cáo liều nhỏ thử nghiệm ban đầu (ví dụ ¼ viên sildenafil 50 mg) và tăng dần theo mức độ thành công và tác dụng phụ. Kinh nghiệm của chúng tôi cho thấy một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân đạt được hiệu quả với liều thấp. Tuy nhiên, một số bệnh nhân không đáp ứng với liều thấp (nhiễm HIV nhiều năm, nhiều bệnh kèm theo, các vấn đề tâm lý). Ở những bệnh nhân này, không nên vượt quá liều tối đa cho phép. Chống chỉ định việc dùng đồng thời với các thuốc chứa nitrate hoặc các chất chứa nitrite do có thể gây tụt huyết áp không đáp ứng điều trị.

Hoạt động tình dục thường tốn sức và có thể gây quá tải với hệ tim mạch. Nếu không rõ bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hay không, cần sàng lọc các bệnh này trước khi kê các thuốc điều trị ED. Điều này đặc biệt quan trọng nếu nghi ngờ đau thắt ngực không ổn định.

Apomorphine là một đồng vận thụ cảm dopamine tác động trung ương. Nó có hiệu quả kém hơn và tầm quan trọng thấp hơn trong điều trị ED nhưng cũng nên cân nhắc ở bệnh nhân chống chỉ định dùng ức chế PDE-5 (APO-go ống, tối đa 100 mg s.c.). Apomorphine tỏ ra rất có ích ở các ca ED do tâm lý và ED có căn nguyên thực thể nhẹ. Một số thuốc thảo dược (Yohimbine, Maca, Turnera diffusa) cũng có thể có hiệu quả tốt trên chức năng tình dục. Tuy

nhiên, chưa có các nghiên cứu hệ thống. Các thuốc này ít có tác dụng phụ, nhưng cần theo dõi các tác tác với HAART. Với các vấn đề tâm lý, các mối xung đột trong quan hệ, trầm cảm, cần lưu ý các hỗ trợ về tâm lý trị liệu và nếu cần thì dùng thuốc.

### **Các thuốc ức chế PDE-5**

#### *Sildenafil (Viagra™)*

Sildenafil được cấp phép ở Hoa Kỳ năm 1998 và sau đó ở châu Âu và đây là thuốc ức chế PDE-5 đầu tiên. Sildenafil tồn tại dưới dạng viên 25, 50 và 100 mg. Hiệu quả xuất hiện sau 12-40 phút (trung bình 25 phút) từ khi uống thuốc. Hiệu quả của thuốc có thể xuất hiện chậm hơn nếu ăn mỡ hoặc uống rượu cùng lúc uống thuốc. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ; tác động lâm sàng tồn tại khoảng 8-12 giờ.

Tỷ lệ đáp ứng phụ thuộc vào căn nguyên của ED, nhưng thường trong khoảng 43-83%. Tác dụng phụ hay gặp nhất là đau đầu (11%), bốc hỏa (11%), khó tiêu (3%), chóng mặt (3%), viêm mũi (2%) và mù màu (1%).

Do tác động hợp đồng giữa chất ức chế PDE-5 và các nitrat và các chất tạo NO (ví dụ molsidomin), việc sử dụng đồng thời hai nhóm thuốc có thể gây giãn mạch và tụt huyết áp nặng. Phối hợp đó phải bị chống chỉ định nghiêm ngặt. Cần giải thích rõ với bệnh nhân do việc sử dụng các amyl nitrate hoặc các chất kích thích tình dục khác là tương đối phổ biến ở một số nhóm bệnh nhân nhiễm HIV (ví dụ nhóm đồng tính luyến ái nam).

Các nghiên cứu dịch tễ học đã không tìm ra hiện tượng tăng nguy cơ đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong ở những người dùng sildenafil.

#### *Vardenafil (Levitra™)*

Vardenafil được cấp phép năm 2003. Phosphodiesterase 5 hoặc sản phẩm thủy phân từ cGMP được tìm lại ở mức 10 lần cao hơn so với sildenafil, nhưng hoạt tính sinh học thấp hơn 15%. Vardenafil tồn tại dưới dạng viên 10 và 20 mg. Tác dụng xuất hiện sau 15-30 phút; nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được sau 60 phút. Tác dụng lâm sàng có thể tồn tại tới 12 giờ.

Các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược đánh giá sự thỏa mãn về khả năng cương đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng trong khoảng 48-80%. Tỷ lệ đáp ứng cho giao hợp thành công có xuất tinh là khoảng 75%. Vardenafil dung nạp tốt ở những bệnh nhân đang điều trị cao huyết áp và khá hiệu quả ở những bệnh nhân đó.

Chống chỉ định phối hợp với nitrate và các chất tạo NO. Các tác dụng phụ cũng tương tự như với sildenafil – đau đầu (10-21%), phát ban (5-13%), khó tiêu (1-6%) và viêm mũi (9-17%).

### *Tadalafil (Cialis™)*

Tadalafil được cấp phép năm 2003 dưới dạng viên 10 mg và 20 mg. So với các chất ức chế PDE-5 khác, nồng độ huyết tương tối đa đạt được sau 2 giờ, hiệu quả xuất hiện sau 15-20 phút. Do thời gian bán hủy của thuốc là khoảng 17.5 giờ, thuốc có hiệu quả trong 36 giờ từ khi uống. Các quan sát đơn lẻ cho thấy hiệu quả này khiến tadalafil được ưa chuộng trong nhóm đồng tính luyến ái nam (“viên cuối tuần”).

Các tác dụng phụ hay gặp là đau đầu (7-21%), khó tiêu và đau rát thượng vị (1-17%), đau cơ (3-7%), đau lưng (4-9%), viêm mũi (5%) và bốc hỏa (1-5%). Tác động lâm sàng lên hệ tim mạch chưa được phát hiện thấy và chưa nghiên cứu nào thấy có tăng tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim.

Các nghiên cứu gần đây ở nhóm đồng tính luyến ái nam cho thấy có mối liên hệ giữa việc dùng các thuốc gây nghiện, dùng các thuốc ức chế PDE-5 và hành vi tình dục có nguy cơ (Swearingen in 2005, Jackson in 2005).

### **Testosterone**

Điều trị thay thế được chỉ định trong các trường hợp thiếu testosterone có triệu chứng lâm sàng. Có thể tiêm bắp (250 mg tiêm bắp cách nhau 14-21 ngày) hoặc đặt gel (testogel 25 mg/50 mg hàng ngày). Cũng có dạng thuốc uống (andriol testocap) nhưng không có hiệu quả về lâm sàng. Dạng tiêm 1,000 mg testosteroneundecanoat (Nebido™) được khuyến cáo 3 tháng một lần và tăng liều sau 6 tuần tính từ liều đầu tiên. Ưu thế của dạng tiêm này là nồng độ testosterone trong huyết thanh được ổn định. Nếu không có đủ nguồn lực, nên khẳng định tình trạng thiếu testosterone và đánh giá chính xác các triệu chứng lâm sàng.

Người ta đã thấy việc tiêm testosterone kích thích sự tăng trưởng một số loại carcinoma tại chỗ (in situ) của tiền liệt tuyến. Nên đo PSA hàng năm khi điều trị cũng như khám lâm sàng ban đầu kỹ. Tuy nhiên, các xét nghiệm này có thể không được bảo hiểm chi trả. Hơn nữa, nếu có tiền sử gia đình, cần khám niệu học trước khi điều trị thay thế.

Tác dụng phụ của thuốc bao gồm rụng tóc, kích thích da (dạng gel), tăng men gan, tăng lipid máu, e-phoresis, giữ nước ở mô.

### **Tài liệu tham khảo**

11. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‘Cologne Male Survey’. International Journal of Impotence Research 2000; 12: 305-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11416833>
12. Collazos J, Martinez E, Mayo J et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected Patients Treated with highly active antiretroviral therapy. JAIDS 2002; 31:322-26. <http://www.medscape.com/viewarticle/449091>



## 30. HIV và mong muốn sinh con

*Ulrike Sonnenberg-Schwan, Carole Gilling-Smith, Michael Weigel*  
*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Giới thiệu**

Từ năm 1996, việc tối ưu hóa phác đồ điều trị ARV đã khiến chất lượng cuộc sống và thời gian sống của bệnh nhân được cải thiện đáng kể. Ngày càng nhiều nam nữ bệnh nhân nhiễm HIV có mong muốn được làm cha mẹ. Nguy cơ rất thấp của việc lây truyền sang người hôn phối và lây truyền sang đứa trẻ khiến việc sinh nở có thể là một lựa chọn cho những cặp vợ chồng mà một hoặc cả hai người đều nhiễm. Tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con rất thấp ngày nay đã khiến những người phụ nữ nhiễm HIV có thể làm mẹ.

Những cặp vợ chồng nhiễm HIV có thể có con bằng cách tự nhiên qua giao hợp hoặc bằng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, thụ tinh nhân tạo hoặc nhận con nuôi. Thường thì họ được khuyên là tránh giao hợp không bảo vệ để phòng ngừa cho người hôn phối và đứa trẻ.

Tỷ lệ lây truyền khi giao hợp không bảo vệ nói chung không có ích lắm khi tư vấn cá nhân. Chúng có thể thay đổi tùy theo giai đoạn của bệnh, tải lượng virus hoặc sự hiện diện của các bệnh lây truyền qua đường tình dục (Wawer 2005). Dữ liệu ban đầu cho thấy tỷ lệ lây truyền là thấp khi virus được ức chế hoàn toàn nhưng dữ liệu như vậy vẫn chưa đủ. HIV có thể có mặt trong tinh dịch và dịch tiết sinh dục ngay cả khi tải lượng virus trong huyết tương dưới ngưỡng phát hiện. Nói cách khác, vợ chồng không nên giao hợp không bảo vệ cho dù người hôn phối có tải lượng virus không phát hiện được. Dùng bao cao su thường xuyên có thể giảm 80-85% nguy cơ lây truyền qua đường tình dục khác giới (Davis 1999) và chỉ tránh dùng bao cao su vào thời điểm rụng trứng cũng là một lựa chọn cho các cặp vợ chồng không đồng nhiễm. Mandelbrot et al. (1997) báo cáo tỷ lệ lây truyền ở mức 4% trong số 92 cặp vợ chồng sử dụng giao hợp không bảo vệ được tính toán kỹ càng. Lây truyền chỉ xảy ra ở những cặp vợ chồng có giao hợp không dùng bao cao su ngoài thời kỳ rụng trứng. Trong một nghiên cứu hồi cứu nhỏ ở Tây Ban Nha (Barreiro et al. 2006), không có trường hợp lây nhiễm nào xảy ra trong 62 cặp vợ chồng không đồng nhiễm khi giao hợp có tính toán thời điểm. Mọi người hôn phối nhiễm HIV đều có virus dưới ngưỡng phát hiện. Các kết quả cho tới nay chưa thể ủng hộ việc sử dụng giao hợp không bảo vệ vào thời gian rụng trứng mà không có thêm các biện pháp bảo vệ nào khác.

Thụ tinh nhân tạo là một lựa chọn an toàn khác cho một số cặp vợ chồng, nhưng do các hạn chế về pháp lý mà nó chỉ được áp dụng ở vài trung tâm. Ở Anh, không có hạn chế nào về thụ tinh nhân tạo, nhưng ở Đức, có một số giới hạn. Ngoài ra, đa số các cặp vợ chồng mong muốn đưa con với nòi giống của cả hai vợ chồng. Nhận con nuôi chỉ là một lựa chọn trên lý thuyết: tình trạng nhiễm HIV của một trong hai bố mẹ khiến quy trình này trở nên rất phức tạp, thậm chí là không thể ở nhiều nước.

Để giảm thiểu nguy cơ lây truyền HIV, các lựa chọn sau đã được khuyến cáo:

- Tự thụ tinh hoặc có sinh sản có hỗ trợ nếu nữ giới nhiễm
- Sinh sản có hỗ trợ với tinh trùng đã qua xử lý nếu nam giới nhiễm

Ở một số nước châu Âu, cũng như ở Mỹ và Nhật Bản (Kato 2006), hỗ trợ sinh sản cho các cặp vợ chồng nhiễm HIV đã được thực hiện từ vài năm nay. Khả năng tiếp cận là tương đương cho cả nam giới và nữ giới.

### **Tính an toàn của rửa tinh trùng**

Kỹ thuật rửa tinh trùng của người nhiễm HIV trước khi thụ tinh cho người không nhiễm được thông báo lần đầu năm 1992 bởi Semprini et al. Những lần thụ tinh đầu tiên bằng tinh trùng đã rửa sạch HIV được tiến hành ở Ý và Đức từ năm 1989 và 1991. Cho tới giữa 2003, đã có trên 1800 cặp vợ chồng được điều trị với khoảng 4500 chu kỳ theo các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác nhau. Trên 500 đứa trẻ đã được sinh ra mà không có bất cứ ca nhiễm nào được ghi nhận ở các trung tâm tuân thủ nghiêm ngặt quy trình rửa và xét nghiệm tinh trùng trước khi thụ tinh nhân tạo.

Xuất tinh tự nhiên bao gồm 3 thành phần: tinh trùng, tinh dịch và các tế bào có nhân khác. Bộ gen tiền thân của HIV và virus đã được phát hiện trong tinh dịch, tế bào có nhân và đôi khi trong các tinh trùng không di động. Một số nghiên cứu đã cho thấy các tinh trùng di động không phải là đích của HIV (Pena 2003, Gilling-Smith 2003).

Các tinh trùng di động có thể được phân lập bằng các kỹ thuật xử lý tiêu chuẩn. Sau khi tách tinh trùng khỏi tinh dịch và NSC (các tế bào không phải tinh trùng), tinh trùng được rửa 2 lần bằng môi trường nuôi cấy và đưa lại vào môi trường sạch. Ủ trong 20-60 phút cho phép tinh trùng di động “nổi” lên bề mặt. Để đảm bảo không bị nhiễm các hạt virus, lấy một ít mẫu và xét nghiệm HIV acid nucleic bằng các phương pháp nhạy nhất (Weigel 2001, Gilling-Smith 2003, Pasquier 2006). Tùy phương pháp, ngưỡng phát hiện có thể tới 10 bản sao/ml. Sau khi nghiên cứu hiệu quả của một vài phương pháp xử lý tinh trùng, Anderson (2005) kết luận

rằng phối hợp ly tâm mật độ và “chất nổi” cho phép giảm 10000 lần nồng độ HIV-1 trong tinh trùng. Do về lý thuyết HIV vẫn có thể không phát hiện được, rửa tinh trùng được coi là rất hiệu quả trong giảm nguy cơ nhưng không phải là một biện pháp hoàn toàn loại bỏ nguy cơ.

Một số nghiên cứu cho thấy rửa tinh trùng có thể làm giảm nguy cơ nhiễm HCV ở những cặp vợ chồng mà người chồng đồng nhiễm HCV (Gilling-Smith 2003, Chu 2006).

Phần lớn các trung tâm ở châu Âu cung cấp dịch vụ hỗ trợ sinh sản cho các cặp vợ chồng không cùng nhiễm HIV đều nằm trong khuôn khổ mạng lưới CREATHE nhằm tối ưu hóa điều trị và tính an toàn của các phương pháp cũng như thu thập số liệu. Người ta hy vọng sẽ sớm có để các ca lâm sàng để trình bày được tính an toàn và độ tin cậy của rửa tinh trùng.

### ***Tư vấn trước khi tiến hành***

Tư vấn ban đầu cho cặp vợ chồng không chỉ cung cấp các thông tin đầy đủ về các lựa chọn có thể, các biện pháp chẩn đoán và các điều kiện tiên quyết cho hỗ trợ sinh sản mà còn cung cấp tư vấn tâm lý-xã hội cho họ. Các vấn đề quan trọng cần thảo luận là tình hình tài chính, các vấn đề tâm lý xã hội hiện gặp, tầm quan trọng của mạng lưới hỗ trợ từ gia đình và bạn bè, kế hoạch và quan điểm về tương lai của gia đình, kể cả khả năng một trong hai người phải từ vong hoặc tàn phế (Nakhuda 2005). Cần có một hình thức tư vấn mang tính thông cảm, hỗ trợ do nhiều cặp vợ chồng có thể bị trầm cảm nếu mong ước làm cha mẹ của họ bị đặt câu hỏi. Nguy cơ của giao hợp không bảo vệ hoặc dùng cao su không đúng cách cũng cần được thảo luận (Sauer 2006). Nếu không có các dịch vụ tư vấn chuyên nghiệp tại chỗ, cần phối hợp với các tổ chức trong hệ thống tư vấn về AIDS hoặc các nhóm tự giúp.

Cần thảo luận ngay các vấn đề gây ức chế, nghi ngờ hay lo sợ nếu chúng xảy ra trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Nhiều cặp vợ chồng lo sợ rằng xét nghiệm sẽ cho kết quả họ không thể làm cha mẹ.

Nếu người đàn ông nhiễm HIV, cặp vợ chồng cần biết rằng nguy cơ nhiễm HIV có thể được giảm thiểu chứ không loại bỏ. Người phụ nữ nhiễm HIV cần được thông báo về nguy cơ lây truyền dọc cho con và các bước cần làm để tránh điều đó. Trong mọi trường hợp, cặp vợ chồng cần biết rằng thậm chí với các kỹ thuật tối ưu nhất cũng không thể đảm bảo chắc chắn họ sẽ có thai.

<b>Bảng 1: Các kiểm tra trước khi thực hiện</b>	
<b>Vấn đề chung</b>	<b>Khai thác bệnh sử và các vấn đề tâm lý xã hội thật chi tiết</b>
Khám người phụ nữ (vợ)	Khám phụ khoa, siêu âm, đánh giá vôi trứng, nhiệt độ nền nếu cần xét nghiệm nội tiết, phiên đồ cổ tử cung (tế bào học, vi sinh) (UK: 2-5 FSH/LH và mid-luteal progesterone để đánh giá khả năng thụ thai của người phụ nữ) Serology (rubella, toxoplasmosis, syphilis, CMV, HBV, HCV)
Đánh giá về HIV	Các triệu chứng liên quan tới HIV
	Đường máu, GOT, GPT, GGT, công thức máu
	HIV-PCR siêu nhạy, đếm CD4+/CD8+
	Xét nghiệm người hôn phối
Khám người đàn ông (chồng)	Tinh trùng đồ, cấy tinh dịch
	Huyết thanh (HBV, HCV, TPHA)
	Chlamydia PCR

### **Nam giới (người chồng) nhiễm HIV**

Sau khi đã đồng ý thụ tinh nhân tạo, cặp vợ chồng cần phải trải qua sàng lọc bệnh nhiễm trùng và sức khỏe tình dục, bao gồm tình trạng HIV của người nam giới. Khả năng nhiễm HIV của người phụ nữ cũng phải được loại trừ. Trong một số trường hợp, có thể phải điều trị các nhiễm trùng sinh dục trước khi điều trị hỗ trợ sinh sản.

Bảng 1 trình bày các vấn đề cần kiểm tra theo *Hướng dẫn hỗ trợ sinh sản cho các cặp vợ chồng không cùng nhiễm HIV của Đức* (Weigel 2001), sửa lại năm 2007 (Tandler-Schneider 2007). Có những điểm khác nhau nhỏ giữa các trung tâm ở châu Âu. Để biết các khuyến cáo của Anh, xem Gilling-Smith et al. 2003.

Sau khi rửa tinh trùng và xét nghiệm HIV, có thể sử dụng tinh trùng theo 3 kỹ thuật khác nhau tùy theo cặp vợ chồng có thêm vấn đề gì về sinh sản nữa hay không: thụ tinh trong tử cung (IUI), thụ tinh ngoài cơ thể bằng phương pháp in vitro truyền thống (IVF) và tiêm tinh trùng vào bào tương trứng sau đó chuyên phôi. Theo hướng dẫn của Đức, chọn phương pháp nào tùy thuộc các xét nghiệm về phụ khoa và nam khoa và tùy thuộc chọn lựa của cặp vợ chồng. Tỷ lệ thành công của IUI giảm đi nếu tinh trùng được rửa và trữ lạnh trước khi dùng. Việc bảo quản này là cần thiết ở một số trung tâm nếu xét nghiệm HIV PCR mẫu tinh trùng không thể thực hiện cùng ngày. Điều này cùng với thực trạng chất lượng tinh trùng có thể giảm ở một số nam giới nhiễm HIV (Dulouist 2002, Müller 2003, Nicopoullos 2004, Bujan 2007), khiến nhiều cặp vợ chồng chọn IVF hoặc ICSI.

Các cặp vợ chồng cần được thông báo về 3 vấn đề sau:

- Rửa tinh trùng và xét nghiệm có thể giảm đáng kể nguy cơ nhiễm virus nhưng không thể loại bỏ hoàn toàn. Những nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ đó có lẽ chỉ trên lý thuyết và không thể đưa ra các tỷ lệ %.
- Trong quá trình điều trị cần liên tục sử dụng bao cao su. Nhiễm HIV của người phụ nữ trong giai đoạn sớm của mang thai có thể làm tăng nguy cơ truyền sang con. Sauer (2006) đã báo cáo một ca chuyển đảo huyết thanh ở một phụ nữ đã tham gia chương trình hỗ trợ sinh sản, xảy ra ngay trước chu kỳ điều trị đầu tiên, có lẽ là do rách bao cao su.
  - Phần lớn các cặp vợ chồng điều trị ở các trung tâm châu Âu đều phải chi trả cho điều trị. Giá thành phụ thuộc kỹ thuật, có thể từ 500 đến 5000 euro mỗi chu kỳ. Ngoại trừ ở Pháp điều trị là miễn phí. Ở Đức, bảo hiểm y tế đôi khi chi trả một phần nhưng không bắt buộc.
  - Thậm chí kỹ thuật phức tạp nhất cũng không thể đảm bảo thành công.
  - Nếu điều trị thành công, cần theo dõi tình trạng HIV trong 6-12 tháng sau khi sinh, tùy từng trung tâm.

Một chiến lược mới là sử dụng PREP (dự phòng trước phơi nhiễm) để hạn chế khả năng nhiễm virus của người phụ nữ trong khi giao hợp có tính toán thời gian. Trong năm 2004, một nghiên cứu nhỏ được tiến hành ở Thụy Sĩ (Vernazza 2006). Các cặp vợ chồng được khuyên chỉ giao hợp không bảo vệ vào thời điểm rụng trứng. Trong vòng 24 giờ trước giao hợp, người phụ nữ uống 2 liều tenofovir. VL của người bạn tình cần được giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện bằng HAART để giảm nguy cơ lây nhiễm. Tỷ lệ chấp nhận phương cách này khá cao. Kết quả cho thấy tỷ lệ thụ tinh cao hơn so với thụ tinh nhân tạo bằng tinh trùng rửa (Vernazza 2007): giữa 2004 và 2007, đã có 21 cặp vợ chồng áp dụng cách này và tỷ lệ thành công là 70%. Không có người vợ nào bị nhiễm. Một dự án tương tự đã được khởi động ở Đức năm 2007.

### ***Nữ giới (người vợ) nhiễm HIV***

Nữ giới nhiễm HIV nếu khả năng sinh sản vẫn còn thì vẫn có thể thụ tinh theo cách thông thường. Tương tự như ở nam giới, sàng lọc khả năng sinh sản và các thăm dò khác đều được khuyến cáo (Bảng 1, xem thêm hướng dẫn của Đức (Tandler-Schneider 2007)). Trong một số ca, có thể thực hiện kích thích buồng trứng. Tuy nhiên, thăm dò này cần được giám sát rất chặt chẽ để tránh đa thai.

Cần tính toán thời điểm rụng trứng chính xác (bằng các thiết bị máy tính hoặc que thử nước tiểu). Một cách đơn giản không tốn tiền để xác định một chu kỳ có rụng trứng (ở phụ nữ có chu kỳ kinh đều) là đo nhiệt độ nền, thực hiện 3 tháng trước lần thụ tinh đầu tiên.

Tại thời điểm rụng trứng, cặp vợ chồng có thể giao hợp có bảo vệ bằng bao cao su không có thuốc diệt tinh trùng rồi sau đó xuất tinh vào âm đạo, hoặc bơm tinh trùng vào âm đạo bằng xi lanh sau khi thủ dâm. Mỗi cặp vợ chồng tự chọn biện pháp phù hợp.

Không nên áp dụng trên 2 lần thụ tinh cho mỗi chu kỳ do tỷ lệ tinh trùng di động sẽ giảm đi sau mỗi lần thử. Ngoài ra, cặp vợ chồng có thể bị căng thẳng về tâm lý.

Sau 6-12 tháng nếu không thành công, cần thăm dò thêm để xét tiến hành hỗ trợ sinh sản.

### **Các rối loạn khả năng thụ tinh**

Các rối loạn khả năng thụ tinh ở phụ nữ nhiễm HIV có vẻ hay gặp hơn so với những người cùng tuổi không nhiễm HIV (Ohl 2005), nhưng các dữ liệu vẫn còn cho kết quả không thống nhất. Lý do là tỷ lệ các nhiễm trùng đường sinh dục cao hơn (Sobel 2000), rối loạn kinh nguyệt và mất khả năng thụ tinh do cổ tử cung (Gilles 2005). Coll (2006) còn đưa ra khả năng suy sinh dục tiềm tàng do rối loạn chức năng ty thể. Trong một số ca, người phụ nữ chỉ có thể có thai nhờ hỗ trợ sinh sản. Tùy thuộc khả năng sinh sản của cả hai người, IVF và ICSI đều có thể được sử dụng.

Các kết quả gần đây từ chương trình Strasbourg đã cho thấy vấn đề về sinh sản xuất hiện ở hầu hết các phụ nữ nhiễm HIV. IVF và ICSI hiệu quả hơn nhiều so với IUI (Ohl 2005). Trong chương trình Barcelona, Coll (2006) thấy hiện tượng giảm thụ thai ở phụ nữ nhiễm HIV sau IVF khi so với nhóm chứng cùng tuổi không nhiễm và nhóm phụ nữ nhiễm HIV được nhận trứng. Các kết quả cho thấy có hiện tượng giảm đáp ứng của buồng trứng đối với kích thích ở phụ nữ nhiễm HIV. Hiện tượng giảm nhẹ đáp ứng của buồng trứng trong 66 chu kỳ ICSI ở 29 phụ nữ nhiễm HIV đã được Terriou (2005) mô tả. Martinet (2006) lại không thấy có sự khác biệt giữa đáp ứng của buồng trứng ở người nhiễm HIV và người không nhiễm HIV ở Brussels.

Mặc dù nhiều trung tâm điều trị ở châu Âu đều thực hiện hỗ trợ sinh sản nếu người nam giới nhiễm HIV, hỗ trợ cho nữ giới nay mới chỉ được thực hiện ở Bỉ, Pháp, Đức, Anh và Tây Ban Nha. Một số trung tâm ở Mỹ cũng cung cấp dịch vụ hỗ trợ sinh sản cho phụ nữ nhiễm HIV.

## ***Cả hai vợ chồng nhiễm HIV***

Ngày càng nhiều các cặp vợ chồng cùng nhiễm HIV tìm tới các dịch vụ tư vấn về sinh sản. Ở một số trung tâm, những cặp vợ chồng này cũng được tham gia điều trị. Một biện pháp cho những cặp không có bất thường về khả năng thụ thai là giao hợp không bảo vệ theo thời gian tính trước. Người ta vẫn còn tranh cãi về khả năng lây truyền virus mang đột biến kháng thuốc giữa vợ và chồng. Cho tới nay, mới chỉ có rất ít các trường hợp “bội nhiễm” được mô tả và cũng chỉ ở những người không điều trị HAART (Marcus 2005).

Những cặp vợ chồng đồng nhiễm cũng phải được cung cấp các dịch vụ tư vấn và thăm khám như những cặp vợ chồng không đồng nhiễm. Tình trạng sức khỏe của mỗi người cần được đánh giá kỹ càng với hỗ trợ từ các bác sỹ HIV của họ.

## ***Các khía cạnh tâm lý-xã hội***

- Kinh nghiệm cho thấy tầm quan trọng của hỗ trợ tâm lý xã hội cho cặp vợ chồng trước, trong và sau khi điều trị hỗ trợ sinh sản.
- Tới 1/3 số cặp vợ chồng quyết định không hiện thực hóa mong muốn có con sau khi tư vấn kỹ (Vernazza 2006). Chấp nhận có con và đương đầu với những khó khăn cũng như các tình huống tâm lý xã hội giúp cặp vợ chồng nhận thấy những cản trở và đưa ra các tình huống thay thế nếu mong muốn có con không thể thực hiện được.
- Thất vọng và chán chường có thể là hậu quả của thất bại hoặc những căng thẳng trong điều trị (nghĩa là các chu kỳ điều trị không thành công, sảy thai). Nếu không được hỗ trợ, đôi khi cặp vợ chồng sẽ quyết định giao hợp không bảo vệ để tránh căng thẳng tâm lý. Quyết định này có thể được lập kế hoạch tốt, cũng có thể gây thất vọng. Các cặp vợ chồng đó có thể có nguy cơ nhiễm virus: trong số 56 cặp vợ chồng không cùng nhiễm tham gia chương trình Milan quyết định thụ thai theo cách thông thường sau khi thụ tinh nhân tạo thất bại, đã có ít nhất một cặp bị lây HIV (Semprini 2005).
- Các bệnh lý tâm thần của một hoặc cả hai vợ chồng (ví dụ nghiện, loạn thần) có thể là lý do để hoãn điều trị. Cần chẩn đoán và hỗ trợ kịp thời,
- Thường thì mong muốn có con của các cặp vợ chồng nhập cư bị bỏ qua trong hệ thống tư vấn y tế và tâm lý-xã hội. Rào cản về ngôn ngữ, không để ý tới yếu tố văn hóa và không chấp nhận phong cách sống “lạ” có thể dẫn tới phân biệt đối xử, cô lập và khiến các cặp vợ chồng thất vọng.

- Các vấn đề phúc lợi cho đứa trẻ cần được thảo luận cởi mở trong khi tư vấn (Frodsham 2004). Nhiều cặp vợ chồng lo lắng về tác động có hại của ARV lên thế hệ tương lai. Sức khỏe của bố mẹ suy sụp có thể dẫn tới những lo lắng về sức khỏe của đứa con trong tương lai.

### **Tương lai của vấn đề**

Sau những tiến bộ về tỷ lệ mắc và tử vong của người nhiễm HIV/AIDS, các bác sỹ ngày càng có nhiều các cặp vợ chồng hoặc những người muốn sinh con. Sinh con là một mốc quan trọng của cuộc đời và điều này cũng đúng với những cặp vợ chồng nhiễm HIV/AIDS. Khi chăm sóc về y tế và tâm lý-xã hội cho bệnh nhân, cần tạo ra một môi trường để các vấn đề sinh sản và làm bố mẹ có thể được thảo luận cởi mở.

Các vấn đề ưu tiên trong tương lai là thông báo các kết quả áp dụng những biện pháp hỗ trợ, tác động không mong muốn và theo dõi tiếp các cặp vợ chồng đó (Giles 2005). Những bước đầu tiên nhằm tối ưu hóa quy trình xử trí tinh dịch, tức là kiểm soát lượng virus trong tinh dịch và an toàn phòng xét nghiệm, cũng đã được tiến hành (Politch 2004, Pasquier 2006, Gilling-Smith 2005).

Meikle (2006) phê phán tình trạng “kiến thức phân tán” về các thực hành hỗ trợ sinh sản cho người nhiễm HIV. Kết cục lâu dài của các cặp vợ chồng được hỗ trợ, sức khỏe của đứa trẻ và những thống nhất về phương pháp tốt nhất hoặc giám sát các dịch vụ được cung cấp... đều là những vấn đề chưa được chú ý cho tới nay.

Rất nhiều các cặp vợ chồng không thể chi trả được chi phí quá cao cho điều trị, hoặc phải di chuyển đến một địa điểm rất xa (thậm chí là một nước khác) để tìm được các trung tâm điều trị. Cần có các chiến lược tư vấn và hỗ trợ những cặp vợ chồng đó. Sử dụng trứng được hiến tặng cho người phụ nữ nhiễm HIV (Coll 2006) bị hạn chế ở một số nước do các quy định về pháp lý và y đức. Tuy vậy, phương pháp đó có thể áp dụng cho những phụ nữ ở tuổi mà hỗ trợ sinh sản không còn được dùng do nguy cơ sảy thai và dị dạng cao và tỷ lệ thành công thấp.

Các tiến bộ về y tế và kỹ thuật đã mở ra nhiều lựa chọn nhưng ngoài việc so sánh tỷ lệ thành công, cần thảo luận kỹ các vấn đề tâm lý và tâm lý-xã hội về phúc lợi của bố mẹ và con.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Al-Khan A, Colon J, Palta V et al. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 2003; 36: 195-200. [http://www.natap.org/2003/feb/020103\\_7.htm](http://www.natap.org/2003/feb/020103_7.htm)



## 31. Dự phòng sau phơi nhiễm (PEP)

*Thore Lorenzen và Katrin Graefe*

*Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức*

### **Lây truyền**

Có nguy cơ lây truyền HIV nếu một người không nhiễm tiếp xúc với máu, tinh dịch hoặc dịch âm đạo của một người nhiễm HIV. Theo các chuyên gia hàng đầu, tiếp xúc khi da lành lặn không gây nhiễm virus.

Lây nhiễm có thể xảy ra khi chất dịch chứa HIV xâm nhập cơ thể qua:

- vô tình bị vết thương do kim đâm hoặc dụng cụ phẫu thuật cắt phải
- da hoặc niêm mạc bị tổn thương phơi nhiễm với dịch chứa HIV
- quan hệ tình dục không bảo vệ với một người nhiễm HIV
- dùng chung kim tiêm khi sử dụng ma túy
- truyền máu hoặc chế phẩm máu có chứa HIV

### **Nguy cơ lây truyền**

HIV không phải là một mầm bệnh rất dễ lây. Tỷ lệ lây sau một tiếp xúc có nguy cơ cao là khoảng 1/1000 tới 1/100. Tỷ lệ lây của HCV cao hơn 10 lần và của HBV cao hơn 100 lần so với HIV. Các yếu tố ảnh hưởng tới khả năng lây nhiễm là số lượng virus và thời gian phơi nhiễm. Tiếp xúc với dịch cơ thể từ một bệnh nhân có tải lượng virus cao sẽ có nguy cơ lây cao hơn so với bệnh nhân tải lượng virus được ức chế nhờ HAART. Ngoài ra, mau chóng loại bỏ chất lây nhiễm khỏi da hoặc niêm mạc bằng cách rửa hoặc sát trùng cũng làm giảm nguy cơ nhiễm HIV. Khi tiếp xúc qua da với máu nhiễm HIV, các chuyên gia cho rằng tỷ lệ lây là 0.3%. Theo các dữ liệu hồi cứu, người ta đã đưa ra các tính toán về nguy cơ lây HIV của một tiếp xúc vô ý (bảng 1).

<b>Loại phơi nhiễm</b>	<b>Nguy cơ tương đối</b>
Vết thương sâu do kim đâm hoặc dao cắt	16 : 1
Có máu tươi trên vật đâm xuyên	5 : 1
Kim đâm vừa rút ra từ mạch máu	5 : 1
Bệnh nhân nguồn có VL cao	6 : 1
Đính vào niêm mạc	1 : 10
Đính vào vùng da viêm, tổn thương	1 : 10

\* Nguồn: Khuyến cáo của Đức-Áo về PEP 2004

Bảng 2 cung cấp thông tin về nguy cơ lây nhiễm đối với các loại phơi nhiễm khác, ví dụ quan hệ tình dục không an toàn. Do có ít số liệu, các ước lượng này rất rộng và cần thận trọng khi đánh giá.

<b>Loại tiếp xúc không bảo vệ</b>	<b>Nguy cơ lây nhiễm cho mỗi lần tiếp xúc</b>
Là người “nhận” khi QHTD hậu môn với một người nhiễm HIV	0.82 % (0.24 – 2.76)
Là người “nhận” khi QHTD hậu môn với một người không rõ tình trạng HIV	0.27 % (0.06 – 0.49)
Là người “cho” khi QHTD hậu môn với một người không rõ tình trạng HIV	0.06 % (0.02 – 0.19)
Là người “nhận” khi QHTD qua âm đạo	0.05 – 0.15 %
Là người “cho” khi QHTD qua âm đạo	0.03 – 5.6 %
QHTD đường miệng	Không rõ, một số ca đơn lẻ đã được thông báo, đặc biệt khi có tinh dịch trong miệng.

\* Nguồn: Khuyến cáo của Đức-Áo về PEP 2004

Trong nhiễm HIV cấp, việc thiết lập nguồn lưu giữ virus tại tổ chức không xảy ra ngay sau khi virus xâm nhập. Khoảng thời gian rất ngắn đó là cơ hội để can thiệp dự phòng sau phơi nhiễm.

Mô hình thực nghiệm trên khi cho thấy tại niêm mạc, HIV chủ yếu nhiễm vào các tế bào thẩm quyền miễn dịch tại chỗ như tế bào Langhans. Các tế bào này hoặc anh em của chúng di cư đến hạch vùng: HIV được phát hiện trong máu vài ngày sau đó. Thời gian nhiễm trùng tại chỗ và di cư của các tế bào đến hạch kéo dài khoảng 24-48 tiếng (Spira 1996, Otten 2000). Về lý thuyết, điều trị hợp lý sẽ tránh được nhiễm trùng toàn thân.

### **Hiệu quả và hạn chế của PEP**

Các thông báo về việc sử dụng AZT sau các vết thương nghề nghiệp do kim đâm đã có từ 1989. Phân tích các nghiên cứu bệnh chứng cho thấy việc điều trị dự phòng cho dù bằng 1

thuốc cũng làm giảm khả năng nhiễm tới 80% (Tokars 1993). Phối hợp nhiều thuốc thậm chí còn hiệu lực hơn. Tuy nhiên vẫn có các ca nhiễm cho dù đã điều trị PEP. Lây nhiễm HIV không thể luôn luôn dự phòng được. Đã có những ca thất bại của PEP khi điều trị AZT đơn độc. Cũng có những ca thất bại khi điều trị phối hợp.

Khi hiện tượng kháng thuốc ngày càng phổ biến thì vấn đề trong tương lai là sự lây lan của các chủng virus kháng thuốc. Các nghiên cứu giám sát trên toàn thế giới đã thông báo tỷ lệ lây truyền virus đột biến ngày càng cao. Nhưng vẫn chưa rõ là phải làm gì: xét nghiệm kháng thuốc phải tốn thời gian hàng ngày hoặc dài hơn. Do đó kết quả có được sẽ quá muộn để tránh được sự lây lan virus kháng thuốc.

### ***Khi nào chỉ định PEP?***

Chỉ định PEP cần phải được một bác sỹ có kinh nghiệm về HIV đánh giá. Cần xác định liệu nguồn phơi nhiễm là nghi ngờ nhiễm HIV hay đã khẳng định nhiễm HIV. Cần làm rõ nếu tình trạng HIV chưa được khẳng định: nguồn phơi nhiễm cần được giải thích và yêu cầu xét nghiệm HIV. Nếu người này không đồng ý xét nghiệm thì cũng phải tôn trọng quyền quyết định của họ. Nếu người này đồng ý xét nghiệm, cần tiến hành xét nghiệm ngay. Nếu nguồn phơi nhiễm đã chắc chắn nhiễm HIV, cần đánh giá kỹ tải lượng virus, giai đoạn bệnh, tiền sử HAART. Tối ưu nhất thì làm thêm xét nghiệm kháng thuốc (Puro 2003). Người bị phơi nhiễm cần thông báo những thủ thuật cấp cứu ban đầu đã được tiến hành.

Sau khi đã tiến hành các bước trên, người bị phơi nhiễm cần được thông báo về các tác dụng phụ và nguy cơ của PEP. Cần nhấn mạnh là chưa có thuốc nào được chính thức cấp phép dùng cho tình huống đặc biệt này. Cũng cần nhắc đến vấn đề chi phí, đặc biệt là đối với phơi nhiễm đường tình dục. Các thuốc không được bảo hiểm y tế chi trả. Riêng PEP cho các phơi nhiễm nghề nghiệp thường được bảo hiểm tai nạn chi trả (ở Đức).

Bảng 3 tổng kết các tình huống mà PEP được khuyến cáo theo các hướng dẫn mới nhất. Đây chỉ là định hướng và tùy từng ca cần có những điều chỉnh phù hợp.

### ***Các nguy cơ của PEP***

Nguy cơ của PEP chủ yếu là các tác dụng phụ của thuốc kháng virus. Thường thì các tác dụng phụ này là các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn hay ỉa chảy. Các thay đổi về huyết học, transaminase hay creatinin cũng có thể xảy ra. Ngoài ra, cũng đã có các thông báo về tăng triglyceride và cholesterol, kháng insulin cho dù thời gian dùng PI rất ngắn (Parkin 2000).

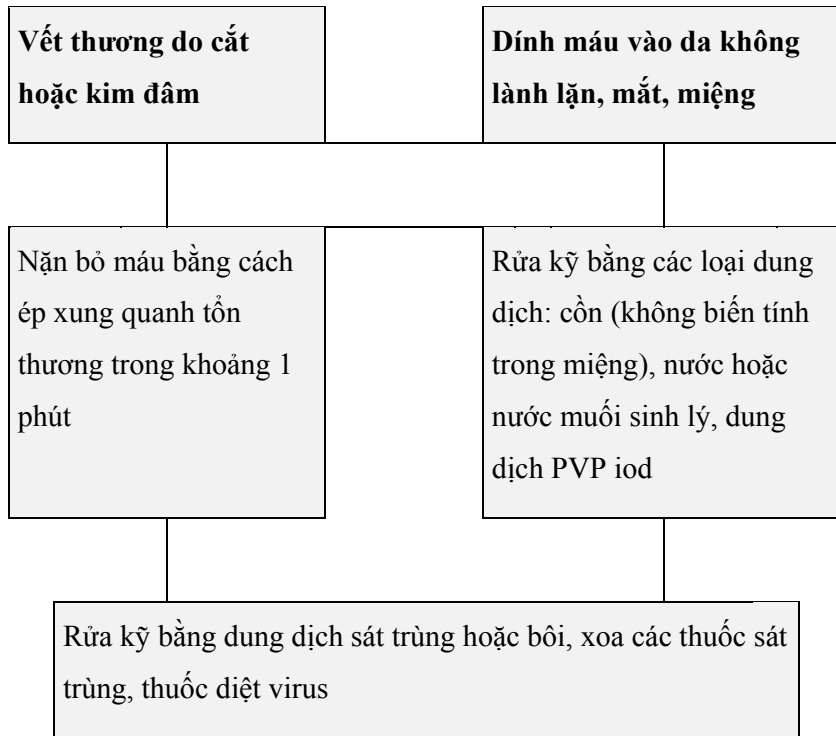
Hiện cũng chưa rõ liệu sử dụng ARV ngăn ngày có dẫn tới tác dụng phụ lâu dài không, nhưng điều này có vẻ là phụ do mục tiêu chính vẫn là dự phòng một bệnh mạn tính nguy hiểm. Đối với phụ nữ có thai, cần lưu ý đặc biệt do các dữ liệu về khả năng gây quái thai vẫn còn thiếu.

<b>Bảng 3: Các khuyến cáo về sử dụng PEP</b>	
<b>Phơi nhiễm nghề nghiệp</b>	
Vết thương kim đâm xuyên qua da, kim nòng rỗng (dịch cơ thể có tải lượng virus cao: máu, dịch mô, nuôi cấy virus)	Khuyến cáo
Vết thương sâu có vết máu	Khuyến cáo
Kim vừa được dùng tiêm tĩnh mạch	Khuyến cáo
Vết thương nông (kim phẫu thuật)	Cần nhắc
Nếu bệnh nhân nguồn mắc AIDS hoặc có tải lượng virus cao	Khuyến cáo
Tiếp xúc với niêm mạc hoặc da không lành, dịch có tải lượng virus cao	Cần nhắc
Tiếp xúc qua da với dịch không phải máu (nước tiểu, nước bọt)	Không khuyến cáo
Da lành tiếp xúc với máu (kể cả có tải lượng virus cao)	Không khuyến cáo
Da hoặc niêm mạc tiếp xúc với dịch cơ thể như nước tiểu hoặc nước bọt	Không khuyến cáo
<b>Phơi nhiễm không nghề nghiệp</b>	
Truyền máu hoặc chế phẩm máu có HIV (hoặc nếu nhiễm bản HIV là rất có khả năng)	Khuyến cáo
“Người nhận” trong quan hệ tình dục không bảo vệ với một người nhiễm HIV	Khuyến cáo
Dùng chung bơm kim tiêm nhiễm bản	Khuyến cáo
“Nhận” quan hệ tình dục đường miệng có xuất tinh từ một người nhiễm HIV	Cần nhắc
Hôn hoặc các tiếp xúc tình dục khác không tiếp xúc với tinh dịch hoặc máu	Không khuyến cáo
Vô tình bị kim đâm	Không khuyến cáo

*Nguồn: CDC Guidelines for the management of occupational exposure to HIV 2005; UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure 2006*

### **Các can thiệp ban đầu**

Theo các hướng dẫn hiện hành, tùy vào loại phơi nhiễm, có thể tiến hành các thủ thuật khác nhau sau phơi nhiễm. Sau khi bị kim đâm hoặc vết thương cắt, cần nặn phần mô quanh vết thương và dồn máu của các mạch máu gần đó về phía vết thương. Tránh xoa bóp mạnh hoặc gây bầm dập. Rửa vết thương bằng cồn hoặc thuốc sát trùng trong ít nhất 10 phút. Nếu máu hoặc dịch cơ thể bắn lên da, có thể rửa sạch và sát trùng là đủ. Nếu bị bắn máu vào mắt, cần rửa ngay bằng dung dịch PVP iod 2.5%. Nếu không có dung dịch này cần rửa mắt bằng nước. Khoang miệng nếu bị dính máu hoặc dịch cần được rửa vài lần (mỗi lần 10-15 giây) bằng nước hoặc cồn 80%.



Hình 1: Các can thiệp ban đầu sau phơi nhiễm (Nguồn: Khuyến cáo của Đức-Áo về PEP 2004)

Nếu phơi nhiễm qua đường tình dục, cần rửa sạch dương vật bằng nước và xà phòng; rửa niêm mạc sinh dục bằng nước sau khi tiểu tiện có thể giúp rửa các chất nhiễm virus khỏi niệu đạo. Không nên rửa quá kỹ âm đạo hoặc ruột do sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương.

Sau khi tiến hành các can thiệp ban đầu, cần tư vấn ngay một chuyên gia về HIV để quyết định có cần điều trị PEP hay không.

Đánh giá chính xác và ghi lại quá trình sự việc là rất quan trọng, đặc biệt là các phơi nhiễm nghề nghiệp. Cần thông tin, tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ của PEP và bệnh nhân cần phải ký cam kết tham gia.

### **Khởi động PEP**

Thời gian là yếu tố quan trọng nhất để bắt đầu PEP. Cơ hội cao nhất để phòng lây nhiễm là trong vòng 24 giờ đầu sau phơi nhiễm. Sau thời gian này, nguy cơ virus lan rộng trong cơ thể sẽ tăng lên. Bắt đầu PEP sau 72 giờ không còn giá trị.

PEP cần được khởi động càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 2 giờ đầu sau phơi nhiễm.

Nếu trong khoảng thời gian ngắn này không thể liên hệ được với một bác sỹ có kinh nghiệm về HIV, thì cũng nên bắt đầu PEP, sau này vẫn có thể ngừng điều trị nếu không cần.

Các khuyến cáo đều ưu tiên phác đồ phối hợp nhiều thuốc trong vòng hơn 4 tuần, thường bao gồm 2 NRTI và 1 PI (xem Bảng 4). NNRTI, đặc biệt là nevirapine, không nên đưa ra sử dụng do nguy cơ tác dụng phụ nặng (độc gan) (CDC 2001). Đối với efavirenz, tuy chưa có các báo cáo về tác dụng phụ nặng nhưng tác động của thuốc lên hệ thần kinh trung ương thường là điểm hạn chế của thuốc.

Nếu được thì lấy thêm thông tin về kháng thuốc của bệnh nhân nguồn nhưng trong đa số các trường hợp ta không có thông tin này. Do đó về mặt thực hành vẫn dùng phác đồ tiêu chuẩn. Các phác đồ khuyến cáo được trình bày trong Bảng 4.

Lưu ý là trừ nelfinavir, mọi PI phải được tăng cường bằng ritonavir.

Ngoài ra, từ 2003, thuốc ức chế hòa màng T-20 (Fuzeon™) đã được cấp phép điều trị HIV. Các thuốc khác như thuốc ức chế gắn hoặc chất đối vận đồng thụ thể đang được nghiên cứu. Các thuốc mới này với cơ chế ức chế virus xâm nhập tế bào có thể sẽ tăng hiệu quả của PEP. Với enfuvirtide, việc phải tiêm dưới da và giá thành cao là các điểm hạn chế.

Ngoài ra các khó khăn trong theo dõi chuyển đảo huyết thanh có thể xảy ra do kháng thể chống enfuvirtide phản ứng chéo với gp41 và gây ra xét nghiệm ELISA dương tính.

Trong khi mang thai, chỉ nên dùng PEP khi đã cân nhắc kỹ càng lợi ích do các dữ kiện về tác động gây quái thai còn hạn chế. Cần lời khuyên từ một bác sỹ có kinh nghiệm về HIV.

Khi tiếp xúc với các chất dịch có khả năng chứa mầm bệnh, không chỉ HIV mà các bệnh khác cũng có thể lây truyền. Ngoài HIV, cần làm thêm các xét nghiệm viêm gan B và C. Những người phơi nhiễm với HBV cần được tiêm immunoglobulin miễn dịch chống viêm gan B và vaccin nếu người này chưa được tiêm.

<b>Bảng 4: Các phác đồ khuyến cáo cho PEP *</b>		
<b>NRTI</b>		<b>PI / NNRTI</b>
1. AZT + 3TC (Combivir™)	+	Lopinavir/r (Kaletra™)
hoặc		hoặc
2. TDF + FTC (Truvada™)		Saquinavir (Invirase™)
hoặc		hoặc
3. TDF + 3TC (Viread™+Epivir™)		Fosamprenavir (Lexiva™ hoặc Telzir™)
hoặc	hoặc	
4. d4t + 3TC (Zerit™+ Epivir™)		Nefinavir (Viracept™)

\* Nguồn: CDC Guidelines for the management of occupational exposure to HIV 2005; UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure 2006.

Sau quan hệ tình dục không bảo vệ, cần lưu ý tới các bệnh lây qua đường tình dục khác như giang mai hoặc lậu. Cần xét nghiệm sau phơi nhiễm từ 2-4 tuần.

## **Theo dõi PEP**

Sau khi đã bắt đầu điều trị PEP, phải có kế hoạch theo dõi tiếp. Người bị phơi nhiễm thường chịu áp lực tâm lý lớn. Cần theo sát bệnh nhân, không được cố tình làm to chuyện nhưng cần nhấn mạnh rằng nguy cơ lây nhiễm là thấp.

Tác dụng phụ chủ yếu là các triệu chứng tiêu hóa. Ít gặp hơn là các thay đổi về huyết học, men gan và creatinine. Cần xét nghiệm sau 14 ngày và sau khi kết thúc PEP. Mặc dù theo dõi chặt, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bỏ trị tới 40-50%. Sau khi ngừng điều trị, cần xét nghiệm lại HIV sau 6 tuần, 3 tháng và 6 tháng. Chỉ cần làm PCR khi nghi ngờ nhiễm HIV cấp.

Trong mọi trường hợp, bệnh nhân cần được nhắc nhở về thực hiện tình dục an toàn cho tới khi có xét nghiệm âm tính.

## **Tài liệu tham khảo**

1. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39: 395-401. Epub 2004 Jul 16. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307008>
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989 ; 38: 3-37. <http://hiv.net/link.php?id=42>
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--- worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001 ; 49: 1153-6. <http://hiv.net/link.php?id=43>
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005 ; 54: 1-24. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HealthCareOccupExpoGL.pdf>
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1991 ; 324: 961-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=1823118>
6. Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, Aktualisierung Mai 2004. [http://www.daignet.de/media/ART\\_Erwachsene\\_Dt.pdf](http://www.daignet.de/media/ART_Erwachsene_Dt.pdf)
7. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung Sept. 2004 [http://www.daignet.de/media/PEP\\_0904.pdf](http://www.daignet.de/media/PEP_0904.pdf)
8. Fisher M, Benn P, Evans B et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006 ; 17: 81-92. [http://www.bashh.org/guidelines/2006/pepse\\_0206.pdf](http://www.bashh.org/guidelines/2006/pepse_0206.pdf)
9. Gounden YP, Moodley J: Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 ; 69: 265-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12156187>
10. Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS* 2002 ; 13: 602-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12230923>
11. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993 ; 168: 825-35. <http://amedeo.com/lit.php?id=7690823>
12. Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005 ; 293: 2407-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15900012>
13. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001 ; 15: F11-F18. <http://amedeo.com/lit.php?id=11399973>

## 32. Thông tin về thuốc

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Người dịch: BS. Nguyễn Bùi Đức

### 3TC – Lamivudine

3TC là một dẫn chất cytidine có tính dung nạp tốt. Kháng thuốc xuất hiện nhanh: chỉ 1 đột biến điểm (M184V) là đủ để gây kháng thuốc. Tuy nhiên, đột biến này có thể làm tăng độ nhạy của các virus kháng AZT và làm giảm khả năng nhân bản của virus. 3TC cũng có tác dụng với virus viêm gan B.

**Tên thương mại:** Epivir™; thành phần của Combivir™, Trizivir™, và Kivexa™.

Epivir™ viên nén: 150 mg hoặc 300 mg 3TC; dung dịch uống 10 mg/ml

Combivir™ viên nén: 150 mg 3TC + 300 mg AZT

Trizivir™ viên nén: 150 mg 3TC + 300 mg AZT + 300 mg abacavir

Kivexa™ viên nén: 300 mg 3TC + 600 mg abacavir

Zeffix™ viên nén: 100 mg 3TC. Chỉ dùng với HBV, **không bao giờ dùng với HIV!!!** (liều quá thấp!).

**Nhóm thuốc:** Thuốc ức chế men sao chép ngược loại nucleoside (NRTI)

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV (và nhiễm HBV)

**Liều uống Epivir™:** 300 mg mỗi ngày hoặc 150 mg ngày 2 lần. Trẻ em dùng liều 4 mg/kg, tối đa là 150 mg ngày 2 lần. Khi có suy gan và đặc biệt là suy thận, nên dùng Epivir dạng viên rời (không kết hợp) và chỉnh liều:

CrCl (ml/min)	Liều
30–49	150 mg mỗi ngày
15–29	150 mg liều đầu tiên, sau đó 100 mg mỗi ngày
5–14	150 mg liều đầu tiên, sau đó 50 mg mỗi ngày
<5	50 mg liều đầu tiên, sau đó 25 mg mỗi ngày

**Tác dụng phụ:** hiếm khi sử dụng 3TC riêng biệt. Có thể mệt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau đầu, mất ngủ, đau cơ và đau khớp, nhưng thường là do các thuốc khác trong dạng phối hợp (xem AZT và abacavir). Bệnh lý thần kinh ngoại vi, viêm tụy và toan lactic là rất hiếm.



### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: Epivir™: <http://hiv.net/link.php?id=49>

Combivir™: <http://hiv.net/link.php?id=50>

Trizivir™: <http://hiv.net/link.php?id=51>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2004; 39: 1062-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472862>
2. DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. Clin Infect Dis 2004; 39: 411-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15307010>
3. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=12010361>
4. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002; 3:361-70. <http://amedeo.com/lit.php?id=12407485>

### **Abacavir (ABC)**

Abacavir là một dẫn chất guanosine với khả năng thâm rất tốt vào TKTU và là thành phần của một số thuốc kết hợp. Vấn đề chính của abacavir là phản ứng quá mẫn (HSR) (xem dưới). Ngoài ra thuốc dung nạp tốt và có ít tác dụng gây độc ty thể.

**Tên thương mại:** Ziagen™; thành phần của Kivexa™/ Epzicom™ và Trizivir™

Ziagen™ viên nén: 300 mg abacavir; dung dịch uống 20 mg/ml trong chai 240 ml

Kivexa/Epzicom™ viên nén: 600 mg abacavir + 300 mg 3TC

Trizivir™ viên nén: 300 mg abacavir + 150 mg 3TC + 300 mg AZT

**Drug Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 300 mg ngày 2 lần hoặc 600 mg mỗi ngày. Abacavir có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Tác dụng phụ:** phản ứng quá mẫn (HSR) ở 2-8% bệnh nhân. Sự kiện này thường xảy ra trong 6 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị. Thường gặp ban và ngứa, nhưng cũng có thể không có các triệu chứng này. HSR có thể biểu hiện bằng sốt và mệt mỏi tăng dần. Các rối loạn tiêu

hóa (buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng) và mệt mỏi cũng có thể xảy ra. Tăng men gan, mất ngủ và chóng mặt là rất hiếm. Có lẽ yếu tố di truyền ảnh hưởng tới sự xuất hiện HSR.

**Cảnh báo:** Abacavir bị chống chỉ định trong các trường hợp có tiền sử quá mẫn abacavir và sau khi ngắt đoạn điều trị, nếu không thể loại trừ HSR trước đó. Tái sử dụng có thể gây tử vong. Với các triệu chứng nhẹ (xem dưới), không nên dừng abacavir quá nhanh, do các bệnh kèm theo có thể biểu hiện giống HSR. Có thể tiếp tục điều trị trong 1-2 ngày dưới sự giám sát chặt chẽ. Có tiền đề là yếu tố di truyền (HLA-Typ B5701) và việc sàng lọc HLA có thể giúp tránh HSR trong tương lai. Bệnh nhân cần được yêu cầu **báo ngay** cho bác sỹ nếu có ít nhất 2 trong số các triệu chứng sau:

- sốt
- khó thở, đau họng hoặc ho
- ban (hồng ban và/hoặc ngứa)
- buồn nôn hoặc nôn hoặc ỉa chảy hoặc đau bụng
- mệt mỏi hoặc đau lan tỏa hoặc cảm giác khó chịu

**Tương tác thuốc:** 0.7 g/kg ethanol (ví dụ 0.5 l rượu) tăng AUC của abacavir lên 41 % và tăng thời gian bán thải thêm 26 %.

#### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=53>

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipodystrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. <http://amedeo.com/lit.php?id=12095385>
2. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39: 1038-46. Epub 2004 Sep 10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>
3. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. <http://amedeo.com/lit.php?id=11915004>
4. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase Inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359: 727-32. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888582>
5. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS 2004; 18: 1029-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096806>
6. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once hoặc twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. J AIDS 2005; 38: 417-25. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15764958>

## **Acyclovir**

**Tên thương mại:** Zovirax™ (còn rất nhiều tên thương mại khác)

**Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** acyclovir được sản xuất bởi nhiều công ty. Thuốc gốc thường rẻ hơn dạng biệt dược (Zovirax™).

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng HSV và VZV

**Liều lượng:** HSV sinh dục 400 mg po 5x/ngày trong 7 ngày. Trong các ca nặng (loét sinh dục do herpes), truyền tĩnh mạch 5-10 mg/kg ngày 3 lần. Viêm não HSV hoặc viêm thực quản do HSV cần truyền 10 mg/kg ngày 3 lần.

Zona 800 mg po 5x/ngày trong 7 ngày. Trong trường hợp zona lan tỏa hoặc zona co biến chứng, truyền tĩnh mạch 10 mg/kg ngày 3 lần.

**Tác dụng phụ:** hiếm. Đau đầu, buồn nôn và tăng creatinin có thể xảy ra. Viêm tĩnh mạch do tiêm truyền.

**Cảnh báo:** Nên bắt đầu điều trị HSV sớm trong vòng 24h kể từ khi có triệu chứng, đối với VZV thì nên điều trị trong vòng 4 ngày đầu. Cần bù đủ dịch.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=55>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=11802924>
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002, 347:340-6.
3. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59. <http://amedeo.com/lit.php?id=9697714>
4. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:153-205. <http://amedeo.com/lit.php?id=7510619>

**Agenerase™** xem Amprenavir

**Ambisome™** xem Amphotericin B

## **Amphotericin B**

**Tên thương mại:** Amphotericin B™, Ambisome™

Amphotericin B™: 50 mg amphotericin B bột/chai

Liposomal amphotericin B: ống 50 mg Ambisome™

**Nhóm thuốc:** kháng nấm

**Nhà sản xuất:** Amphotericin B<sup>TM</sup>: Bristol-Myers Squibb; Ambisome<sup>TM</sup>: Gilead

**Chỉ định:** nhiễm nấm, bao gồm aspergillus, cryptococcus, candida kháng thuốc, histoplasma, coccidioidomycosis.

**Chỉ định đối với Ambisome<sup>TM</sup>:** các tình trạng đe dọa tính mạng khi nhiễm các nấm kể trên. Chủ yếu ở các ca có suy thận từ trước, tăng creatinine khi dùng amphotericin B (creatinine > 2.0 mg/dl) hoặc dung nạp amphotericin B kém.

Ambisome<sup>TM</sup> rất đắt!

**Liều hàng ngày của amphotericin B<sup>TM</sup>:**

Aspergillosis: 1.0 - 1.5 mg/kg

Candidiasis: 0.2 - 0.8 mg/kg

Coccidioidomycosis: 0.5 - 1.0 mg/kg

Cryptococcosis: 0.7 - 1.0 mg/kg

Histoplasmosis: 0.5 - 1.0 mg/kg

**Liều của Ambisome<sup>TM</sup>:** bắt đầu bằng 1 mg/kg, nếu cần có thể tăng dần lên tới 3 mg/kg.

**Tác dụng phụ:** độc thận! hạ kali máu! Rối loạn tiêu hóa. Thường gặp: sốt, rét run và tụt huyết áp sau truyền 10-20 phút. Viêm tắc tĩnh mạch. Tác dụng phụ nhẹ hơn với Ambisome<sup>TM</sup>.

**Cảnh báo:** Theo dõi điện giải hàng ngày (đối với non-liposomal amphotericin B nên đặt đường truyền trung ương để tránh nguy cơ viêm tắc tĩnh mạch, hạ kali máu và phải truyền bù kali thường xuyên. Nên giữ Na máu ở mức bình thường), theo dõi creatinine, ure, ALT, và công thức máu. Không nên phối hợp với các thuốc độc thận khác.

Luôn truyền bù dự phòng trước 1000 ml 0.9 % NaCl. Liều thử nghiệm đầu tiên là 5 mg trong 250 ml đường 5 % truyền trong 30-60 phút trong điều kiện huyết áp và mạch được theo dõi chặt trong giờ đầu. Nếu liều thử nghiệm này dung nạp tốt, có thể truyền nốt một nửa liều còn lại trong cùng ngày. Nếu bệnh nhân sốt/rét run (có thể rất nhiều): tiêm 50 mg pethidine và 1 ống clemastine (Tavegil<sup>TM</sup>), lặp lại sau 30 phút, steroid nếu bệnh nhân vẫn rét run (prednisolone 1 mg/kg).

Nếu tác dụng phụ nặng, chuyển sang Ambisome<sup>TM</sup>, tuy thuốc này không hiệu quả hơn (về tác dụng cắt sốt, tỷ lệ sống sót) so với amphotericin B thông thường, nhưng dung nạp tốt hơn

nhiều và ít độc thận hơn (không cần liều thử nghiệm, không cần bù dịch trước, không cần đường tĩnh mạch trung ương). Không bao giờ trộn lẫn các đường truyền amphotericin và luôn che không để ánh sáng chiếu vào. Truyền chậm! Thời gian truyền càng dài (> 3 tiếng), dung nạp càng tốt. Luôn dùng đường 5% làm dung dịch pha thuốc!

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: Ambisome™: <http://hiv.net/link.php?id=58>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Nhođciega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of hoặcopharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11796357>
2. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: Suppl 6: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15809927>
3. Barchiesi F, Spreghini E, Schimizzi AM, et al. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3312-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15328090>
4. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55:585-612. <http://amedeo.com/lit.php?id=9561346>
5. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=12118965>
6. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 985-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=14982793>

## ***Amprenavir***

Amprenavir nên được thay bằng fosamprenavir (xem dưới). Hiện các dạng trình bày cho trẻ em vẫn còn lưu hành.

**Tên thương mại:** Agenerase™

50 mg viên nang mềm. Dung dịch: 15 mg pro ml.

**Nhóm thuốc:** ức chế protease

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** bệnh nhi nhiễm HIV với tiền sử điều trị PI.

**Liều uống:** theo cân nặng: 2 x 20 mg/kg (viên nang). 2 x 22.5 mg/kg (dung dịch) – dung dịch amprenavir có hoạt tính sinh học thấp hơn 14%.

**Tác dụng phụ:** chủ yếu rối loạn tiêu hóa. Đôi khi đau đầu, mệt mỏi và phát ban trong 5-10%. Xem fosamprenavir.

**Cảnh báo:** dung dịch amprenavir chứa 50 % propylene glycol. Do vậy chống chỉ định uống cùng metronidazole.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: viên nang: <http://hiv.net/link.php?id=61>

Dung dịch: <http://hiv.net/link.php?id=62>

Phối hợp ritonavir: <http://hiv.net/link.php?id=63>

**Tài liệu tham khảo**

1. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
2. Yogeve R, Kovacs A, Chadwick EG, Homans JD, Lou Y, Symonds WT. Single-dose safety and pharmacokinetics of amprenavir (141W94), a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease Inhibitor, in HIV-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 336-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15616313>

**Atazanavir**

Một PI dung nạp tương đối tốt và có thể dùng ngày 1 lần. Atazanavir có ưu thế hơn so với các PI khác về tác động lên mỡ máu. Tác dụng phụ quan trọng nhất của atazanavir là tăng bilirubin máu, có thể gây vàng da.

**Tên thương mại:** Reyataz™; viết tắt AZV.

100, 150 and 200 mg viên nang cứng

**Nhóm thuốc:** (PI)

**Nhà sản xuất:** Bristol-Myers Squibb

**Chỉ định:** bệnh nhân có tiền sử điều trị nhiều thuốc và đang có dấu hiệu thất bại.

**Liều uống:** 300 mg atazanavir ngày 1 lần phối hợp 100 mg ritonavir ngày 1 lần, cùng bữa ăn. Có thể dùng đơn thuần không tăng cường nếu bệnh nhân không dung nạp ritonavir: 400 mg ngày 1 lần (không phải là chỉ định chính thức).

**Tác dụng phụ:** rất thường gặp là tăng bilirubin (tới 50%), vàng da khá phổ biến, hiếm khi tăng men gan. Iả chảy, buồn nôn, nôn, đau đầu, mất ngủ, đau bụng. Ngược với các PI khác: không gây rối loạn mỡ máu. Tác động tới hội chứng rối loạn phân bố mỡ vẫn chưa rõ . QT kéo dài.

**Cảnh báo:** viên nang chỉ nuốt chứ không nhai.

Chống chỉ định dùng cùng các thuốc sau: cisapride, pimozone, midazolam, triazolam, simvastatin, lovastatin, ergotamines, calcium antagonists. Các tương tác nguy hiểm tới tính mạng có thể xảy ra khi dùng cùng amiodarone, lidocaine (liều dùng toàn thân), chống trầm cảm 3 vòng và quinidine (đo nồng độ huyết tương!).

Thận trọng với thuốc ức chế bơm proton và kháng acid (xem tương tác).

Khi phối hợp với efavirenz, có thể phải tăng liều atazanavir lên 400 mg. Với tenofovir luôn phải tăng cường bằng ritonavir.

Không phối hợp với indinavir.

Rifabutin: giảm 75 % liều rifabutin (thay vì 300 mg daily, chỉ uống 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần).

Clarithromycin: không phối hợp với boosted atazanavir.

Thận trọng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan. Atazanavir chống chỉ định ở bệnh nhân xơ gan, Child Pugh B và C.

Tránh thai: nên dùng biện pháp khác ngoài viên uống tránh thai.

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=224>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Barreiro P, Rendon A, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. HIV Clin Trials 2005; 6: 50-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15765311>
2. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3336-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17005814>
3. Colombo S, Buclin T, Cavassini M, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in patients with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3801-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16940065>
4. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friberg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004; 189: 1802-10. <http://amedeo.com/lit.php?id=15122516>
5. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. Drugs 2003; 63: 1679-93. <http://amedeo.com/lit.php?id=12904086>
6. Havlir DV, O'Marso SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1599-604. <http://amedeo.com/lit.php?id=15156449>
7. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS 2006; 20: 711-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16514301>
8. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 174-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15905733>
9. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. AIDS 2003; 17: 2603-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685054>

10. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>

## **Atovaquone**

**Tên thương mại:** Wellvone™, Mepron™

Nhũ dịch 750 mg/5 ml

**Nhóm thuốc:** kháng sinh

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** dự phòng PCP trong các ca dị ứng cotrimoxazole; điều trị PCP thể nhẹ và vừa, điều trị toxoplasma não.

**Liều dùng:** điều trị 750-1500 mg ngày 2 lần (1-2 thìa 5 ml ngày 2 lần) trong 21 ngày. Dự phòng 750 mg ngày 2 lần (1 thìa 5 ml ngày 2 lần) hoặc 1,500 mg mỗi ngày.

**Tác dụng phụ:** rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn và ỉa chảy là thường gặp (nhẹ), phát ban (20%). Đau đầu và mất ngủ hiếm gặp. Tăng men gan, tăng amylase. Thiếu máu, giảm bạch cầu (hiếm).

**Cảnh báo:** nên uống với bữa ăn có mỡ để tăng hấp thu. Ở đa số các quốc gia, atovaquone đắt hơn các thuốc dự phòng PCP khác.

Rifampin và có lẽ cả rifabutin làm giảm nồng độ atovaquone khoảng 50 %. Không nên phối hợp với các thuốc đó. Fluconazole tăng nồng độ atovaquone.

Lopinavir làm giảm nồng độ atovaquone. Có thể phải chỉnh liều.

**Nguồn thông tin trên internet:**

UK: <http://hiv.net/link.php?id=174>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
2. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
3. Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, et al. Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 136-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15614703>
4. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15:211-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11216929>



## **Atripla<sup>®</sup>**

Atripla<sup>®</sup> là phác đồ HAART đầu tiên được phối hợp trong 1 viên duy nhất (300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz), và chỉ cần uống 1 viên mỗi ngày. Atripla<sup>®</sup> được cấp phép ở Mỹ vào năm 2006, và hy vọng sẽ được cấp phép ở châu Âu vào cuối 2007.

**Nhà sản xuất:** Gilead, Bristol-Myers Squibb, MSD

**Chỉ định:** người lớn nhiễm HIV.

**Liều lượng:** 1 viên buổi tối lúc đói (trước bữa ăn nửa giờ hoặc sau ăn 2 giờ).

**Chống chỉ định, tác dụng phụ:** xem Truvada<sup>®</sup> và Sustiva<sup>®</sup>.

### **Internet sources:**

UK: <http://hiv.net/link.php?id=260>

### **Tài liệu tham khảo:**

1. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. *Drugs* 2006; 66: 1501-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: 251-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>

## **Azithromycin**

**Tên thương mại:** Ultreon<sup>™</sup>, Zithromax<sup>™</sup>, Azithromycin-CT<sup>™</sup>, nhiều dạng thuốc gốc

Ultreon<sup>™</sup> viên nén 600 mg

Zithromax<sup>™</sup> viên nén 250 mg và 500 mg

Zithromax<sup>™</sup> bột pha 200 mg cho mỗi 5 ml

**Nhóm thuốc:** kháng sinh macrolide

**Nhà sản xuất:** Pfizer, Mack-Illert và nhiều công ty khác

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng MAC. Viêm nhiễm đường hô hấp trên và dưới, viêm tai giữa. Lậu không biến chứng, nhiễm trùng sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis*, bệnh hạ cam.

**Liều dùng:** dự phòng tiên phát MAC: 1200 mg azithromycin mỗi tuần (2 viên nén Ultreon<sup>™</sup> 600 mg mỗi tuần). Điều trị MAC: 1 viên nén Ultreon<sup>™</sup> 600 mg mỗi ngày, chỉ phối hợp với ethambutol và rifabutin.

Lậu không biến chứng: 1000 mg azithromycin liều duy nhất.

Nhiễm trùng sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis*: nếu cần thuốc thay cho doxycycline, có thể dùng liều duy nhất 1000 mg azithromycin.

Hạ cam: 1000 mg azithromycin liều duy nhất.

**Tác dụng phụ:** chủ yếu là rối loạn tiêu hóa, ví dụ co thắt dạ dày, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Hiếm khi tăng transaminase, vàng da ứ mật. Độc cho tai khi liều cao nhưng phục hồi được.

Hiếm khi có rối loạn vị giác.

**Cảnh báo:** chú ý một số ca có tiền sử dị ứng macrolide! Giảm hấp thu azithromycin khi dùng cùng với các thuốc kháng acid chứa Mg hoặc Al. Các thuốc này cần được uống trước 1h hoặc sau 2h kể từ khi uống azithromycin..

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=176>

### Tài liệu tham khảo

1. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
2. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996, 335:392-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676932>
3. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998, 26:611-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9524832>
4. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 371-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11774085>
5. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1278-85. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44:811-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=982728210590283>

### **AZT – Zidovudine**

AZT là một dẫn chất thymidine và là thuốc HIV nhiều tuổi nhất, nhưng vẫn tiếp tục là thành phần của nhiều phác đồ HAART và dự phòng lây truyền. Rất nhiều dữ liệu, thậm chí tốt vào TKTU. Tác dụng phụ quan trọng nhất là gây độc tủy xương dẫn tới thiếu máu nặng. Đáng tiếc là liều dùng ngày 1 lần là không có.

**Tên thương mại:** Retrovir™; thành phần của Combivir™ và Trizivir™

Retrovir™ viên nang: 100 mg hoặc 250 mg, viên nén: 300 mg; 200 ml chai truyền (10 mg/ml), 10 mg/ml xirô

Combivir™ viên nén: 300 mg AZT + 150 mg 3TC

Trizivir™ viên nén: 300 mg AZT + 150 mg 3TC + 300 mg abacavir

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** Nhiễm. Dự phòng lây truyền mẹ-con.

**Liều dùng:** 250 mg ngày 2 lần. Trong Combivir™ và Trizivir™ 300 mg ngày 2 lần.

Độ thanh thải creatinine dưới 20 ml/phút: 300 - 400 mg mỗi ngày.

Lọc thận: 300 mg mỗi ngày. Suy gan: 100 mg tid.

**Tác dụng phụ:** buồn nôn, nôn, bụng có cảm giác khó chịu, đau đầu, đau cơ và chóng mặt.

Thiếu máu hồng cầu to (MCV luôn tăng), hiếm khi giảm bạch cầu. Tăng LDH, CPK và transaminase. Hiếm gây toan lactic.

**Cảnh báo:** không bao giờ phối hợp với d4T! Tăng nguy cơ độc tủy xương nếu dùng cùng các thuốc ức chế tủy xương khác, đặc biệt là ganciclovir, ngoài ra còn co-trimoxazole, dapsone, pyrimethamine, interferon, sulfadiazine, amphotericin B, ribavirin và nhiều thuốc hóa trị liệu khác. Thiếu máu có thể xuất hiện sau hàng tháng điều trị.

Do ribavirin đối kháng tác động diệt virus của AZT in vitro, không nên dùng AZT cùng với ribavirin.

Hàng tháng theo dõi công thức máu, transaminase, CPK và bilirubin. Các rối loạn tiêu hóa có thể điều trị triệu chứng và thường sẽ bớt đi sau một vài tuần.

AZT luôn luôn nên có trong phác đồ dự phòng lây truyền!

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: Retrovir™ viên nén: <http://hiv.net/link.php?id=66>

Retrovir™ IV truyền: <http://hiv.net/link.php?id=67>

Combivir™: <http://hiv.net/link.php?id=68>

Trizivir™: <http://hiv.net/link.php?id=69>

**Tài liệu tham khảo**

1. Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arless G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. Clin Infect Dis 2004; 38: e38-40. Epub 2004 Feb 11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14986271>
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with zidovudine. AIDS 1993, 7:445-60.
3. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. AIDS 2001, 15: 771-779. <http://amedeo.com/lit.php?id=11371692>

4. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>
5. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002, 16: 625-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873007>
6. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987, 317:185 -91. <http://amedeo.com/lit.php?id=3299089>
7. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
8. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002, 16: 631-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=11873008>
9. Rabaud C, Burty C, Grandidier M, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 303-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15655751>
10. Ruane PJ, Richmond GJ, DeJesus E, et al. Pharmacodynamic effects of zidovudine 600 mg once/day versus 300 mg twice/day in therapy-naive patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 307-12. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040643>

**Caelyx™** xem Doxorubicin, liposomal

## **Cidofovir**

**Tên thương mại:** Vistide™

Ông 375 mg trong 5 ml

**Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** Gilead

**Chỉ định:** viêm võng mạc do CMV ở bệnh nhân HIV không suy thận, chủ yếu trong các ca kháng/chống chỉ định với ganciclovir hoặc foscavir. Phối hợp HAART trong điều trị PML mặc dù hiệu lực còn chưa rõ ràng.

**Liều dùng:** liều khởi đầu 5 mg/kg iv hàng tuần, đến ngày 21 duy trì bằng 5 mg/kg iv mỗi 2 tuần. Phải có kế hoạch điều trị chi tiết (các thuốc dùng phối hợp, bù dịch... )!

**Tác dụng phụ:** suy thận! Các ca suy thận cấp đã được thông báo chỉ sau 1 liều cidofovir. Ít gặp: giảm bạch cầu, khó thở, rụng tóc, giảm áp lực nội nhãn, viêm thể mi, viêm mống mắt.

Sốt, rét run, đau đầu, phát ban, buồn nôn và nôn thường do probenecid gây ra và thường khỏi sau 12 giờ. Triệu chứng có thể bớt đi khi ăn, dùng hạ sốt hoặc chống nôn.

**Cảnh báo:** nếu chức năng thận bình thường, có thể dùng cidofovir theo quy trình sau:

-3 h	2 g probenecid (4 viên nén 500 mg)
-3 đến -1 h	1000-2000 ml 0.9 % NaCl
0 đến + 2 h	Cidofovir pha trong 500 ml 0.9 % NaCl truyền trong 1-2 h. 1000 ml 0.9 % NaCl truyền song song.

+4 h	1 g probenecid (2 viên nén 500 mg)
+10 h	1 g probenecid (2 viên nén 500 mg)

Kiểm tra chức năng thận (creatinine máu, điện giải, protein niệu) trước mỗi liều cidofovir.

Nếu creatinine máu tăng trên 0.3 mg/dl: giảm liều xuống 3 mg/kg. Nếu creatinine máu tăng trên 0.5 mg/dl so với mức trước điều trị: **ngừng cidofovir**. Cidofovir luôn bị chống chỉ định khi creatinine máu trên 1.5 mg/dl hoặc mức thanh thải creatinine dưới 55ml/phút hoặc protein niệu trên 100 mg/dl. Luôn đảm bảo đủ dịch.

Ngừng các thuốc có nguy cơ gây độc thận như aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, iv pentamidine hoặc vancomycin ít nhất 7 ngày trước khi điều trị cidofovir.

Probenecid là cần thiết để giảm độc tính thận!

Tương tác với acetaminophen, acyclovir, angiotensin converting enzyme inhibitors, aminosalicic acid, barbiturates, benzodiazepines, bumetanide, clofibrate, methotrexate, famotidine, furosemide, non-steroidal anti-inflammatory drugs và theophylline.

#### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=71>

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39:1247-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=7574510>
2. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002, 16:1791-1797. <http://amedeo.com/lit.php?id=12218391>
3. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=10473024>

## **Clarithromycin**

**Tên thương mại:** Klacid™, Mavid™, Clarithromycin-CT™, nhiều loại thuốc gốc

Mavid™ viên nén 500 mg

Klacid™ viên nén 250 mg

**Nhóm thuốc:** kháng sinh

**Nhà sản xuất:** Abbott, nhiều công ty khác

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng MAC. Các nhiễm khuẩn khác của đường hô hấp, tai mũi họng, da.

**Liều dùng:** 500 mg ngày 2 lần, cả cho dự phòng tiên phát MAC hay điều trị duy trì. Giảm liều 50% và bù đủ dịch nếu độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút.

**Tác dụng phụ:** chủ yếu là các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, khó chịu ở bụng (hiếm khi co thắt), và ỉa chảy. Các phản ứng dị ứng, đau đầu, tăng transaminase, phosphatase kiềm và bilirubin.

**Cảnh báo:** không dùng cùng rifampin, carbamazepine, cisapride, terfenadine, pimozide và các macrolide khác như erythromycin hoặc azithromycin.

Lopinavir và ritonavir tăng nồng độ clarithromycin. Clarithromycin và AZT cần phải uống cách nhau 1-2 giờ.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=73> (Tên thương mại: Biaxin)

### **Tài liệu tham khảo**

1. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of four three-drug regimens: clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999, 29:125-332003; 37: 1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1043357514557969>
2. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994, 121:905-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=7978715>
3. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1245-52. <http://amedeo.com/lit.php?id=11073759>
4. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. *N Engl J Med* 1996, 335:384-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=8663871>
5. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of MAC Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *NEJM Engl J Med* 1996, 335:377-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931> <http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>

## **Clindamycin**

**Tên thương mại:** Aclinda™, Clinabeta™, Clindamycin-ratiopharm™, Sobelin™

**Nhóm thuốc:** antibiotic

**Nhà sản xuất:** Clindamycin được sản xuất bởi nhiều công ty.

**Chỉ định:** với bệnh nhân HIV: chủ yếu là viêm não do toxoplasma (TE)

**Liều dùng:** 600 mg iv mỗi 6 h hoặc 600 mg po mỗi 6 h đối với TE cấp (luôn phối hợp với pyrimethamine). Giảm liều ½ khi uống duy trì. Khi suy thận giảm liều còn 1/3 hoặc ¼.

**Tác dụng phụ:** ỉa chảy ở 10-30 % số bệnh nhân. Dự ứng cũng hay gặp và thường phải ngừng thuốc.

Khi nhiễm *Clostridium difficile* “viêm ruột giả mạc”: bệnh cảnh từ ỉa chảy mức độ nhẹ phân nước đến ỉa chảy nặng phân nhày máu, tăng bạch cầu máu, sốt và đau quặn bụng, tiến triển tới viêm phúc mạc, sốc và phình đại tràng nhiễm độc.

**Cảnh báo:** Chống chỉ định clindamycin trong các trường hợp bệnh viêm ruột và viêm ruột do kháng sinh. Thận trọng khi suy gan, suy thận hay hen. Không dùng cùng với các thuốc giảm ỉa chảy.

Khi có ỉa chảy do clindamycin: ngừng thuốc và điều trị vancomycin.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=76> (Tên thương mại Cleocin™).

**Tài liệu tham khảo**

1. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
2. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>

**Combivir™**

Viên nén chứa 150 mg 3TC + 300 mg AZT

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 1 viên nén ngày 2 lần

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine dưới 50 ml/phút) và thiếu máu, cần thay Combivir™ bằng các thành phần riêng biệt để đảm bảo điều chỉnh được liều của 3TC và AZT.

**Cảnh báo và Tác dụng phụ:** xem 3TC và AZT.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=68>

## **Co-trimoxazole**

**Tên thương mại:** nhiều loại

Viên nén: 80/400 mg và 160/800 mg (forte) trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Xi rô: 1 ml chứa 8/40 mg

Ống: 80/400 mg

**Nhóm thuốc:** kháng sinh.

**Nhà sản xuất:** co-trimoxazole được sản xuất bởi nhiều công ty.

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng Pneumocystis pneumonia (PCP). Điều trị và dự phòng toxoplasma não.

**Liều dùng:** PCP *dự phòng*: 80/400 mg mỗi ngày hoặc 160/800 mg TMP/SMX 3 x/tuần. PCP *điều trị*: 5 mg/kg (theo trimethoprim) uống hoặc iv mỗi 8 h trong 21 ngày, tức là 4 - 5 ống 80/400 mg mỗi 8 h. Dự phòng Toxoplasmosis: 1 viên nén (160/800 mg) mỗi ngày.

Suy thận: giảm ½ liều khi độ thanh thải creatinine từ 15 - 50 ml/phút. Co-trimoxazole được chống chỉ định khi độ thanh thải dưới 15 ml/phút.

**Tác dụng phụ:** dị ứng. Khi liều cao: độc tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu!) buồn nôn, nôn, đau đầu, tăng transaminase. Trong trường hợp dị ứng nhẹ có thể tiếp tục dùng.

**Cảnh báo:** thận trọng nếu dị ứng sulfonamide! Dạng dung dịch cho trẻ em có thể dùng để giải mẫn cảm: tăng liều từ từ trong 6 ngày từ 12.5, 25, 37.5, 50 và 75 tới 100 % của viên nén 480 mg (xem chi tiết ở Leoung 2001, xem dưới).

Co-trimoxazole có thể tăng nồng độ các thuốc chống đông và phenytoin, và giảm hiệu lực của các thuốc uống tránh thai.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=7854375>
2. Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2004; 18: 1342-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=15362670>
3. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783. <http://amedeo.com/lit.php?id=10589887>
4. Leoung GS, Stanford JF, Gifordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001, 184:992-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11574913>
5. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:337-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=11015150>



**Crixivan™** xem Indinavir

### **d4T – Stavudine**

Stavudine là một dẫn chất thymidine. Dung nạp tốt, thuốc được coi là một thay thế quan trọng cho AZT. Do tác dụng gây độc ty thể (teo mỡ, toan lactic, bệnh lý thần kinh ngoại vi), đặc biệt là khi phối hợp ddI, hiện nay d4T không còn được khuyến cáo sử dụng (lâu dài).

**Tên thương mại:** Zerit™

Viên nang cứng: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. Dung dịch 200 mg với nồng độ 1 mg/ml.

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** Bristol-Myers Squibb

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 40 mg ngày 2 lần khi cân nặng cơ thể > 60 kg, và 30 mg ngày 2 lần khi cân nặng cơ thể < 60 kg.

Trong suy thận:

<b>Cân nặng</b>	<b>CrCl 26-50 ml/phút</b>	<b>CrCl dưới 26 ml/phút (bao gồm bệnh nhân lọc thận)*</b>
<60 kg	15 mg ngày 2 lần	15 mg mỗi ngày
>60 kg	20 mg ngày 2 lần	20 mg mỗi ngày

\*Lọc thận: bệnh nhân nên uống d4T sau khi lọc, và cùng lúc vào những ngày không lọc.

**Tác dụng phụ:** gây độc ty thể và teo mỡ nhiều hơn so với các NRTI khác. Bệnh lý thần kinh ngoại vi, đặc biệt khi phối hợp với ddI (tới 24%). Hiếm: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau đầu. Các tác dụng phụ khác: mỡ hóa gan, viêm tụy. Tác dụng phụ hiếm nhưng đe dọa tính mạng: toan lactic (xảy ra chủ yếu khi phối hợp ddI và đặc biệt ở phụ nữ có thai!).

**Cảnh báo:** d4T không phối hợp với AZT.

Chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Nếu được, tránh dùng cùng với các thuốc độc thần kinh khác (ddC, ethambutol, cisplatin, INH, vincristine, v.v.)

d4T có thể uống lúc đói hoặc sau ăn nhẹ.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerro MF, Terron JA, Elias MJ et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. AIDS 2004; 18: 1475-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15199328>

2. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of zidovudine compared to stavudine, both in combination with lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46: 1906-13.
3. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=1201910715249568>
4. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in hiv-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
5. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20: 1407-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16791015>
6. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15627029>
7. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
8. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e131-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12746793>

## **Dapsone**

**Tên thương mại:** nhiều loại

Viên nén 50 mg.

**Nhóm thuốc:** kháng sinh

**Nhà sản xuất:** Fatol và một số công ty khác.

**Chỉ định:** đối với bệnh nhân HIV, dapsone là một thuốc để dành cho dự phòng viêm phổi *Pneumocystis* và toxoplasma não.

**Liều dùng:** 100 mg/ngày. Cách khác: 50 mg mỗi ngày và pyrimethamine 50 mg ngày 2 lần/tuần và folinic acid 30 mg/tuần.

**Tác dụng phụ:** dị ứng (ngứa, phát ban), sốt. Hay gặp thiếu máu tan máu (luôn kèm theo tăng LDH), viêm gan.

**Cảnh báo:** dapsone chống chỉ định trong các ca thiếu máu nặng và thận trọng khi thiếu G6PD. Chống chỉ định khi thiếu G6PD typ Địa Trung Hải. Không uống cùng với ddI, thuốc kháng acid và chẹn H2 (phải cách nhau ít nhất 2 giờ). Tăng LDH khi điều trị dapsone không được dùng với mục đích chẩn đoán. Rifabutin và rifampin làm giảm nồng độ dapsone.

### **Tài liệu tham khảo**

1. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 1998, 339:1889-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=9862944>
2. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993, 328:1514-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=8479488>

3. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=8018144>

**Daraprim™** xem pyrimethamine

### ***Darunavir (TMC-114)***

Darunavir là một PI mới dung nạp tốt và có tác dụng tốt với các virus kháng PI. Thuốc đã được cấp phép ở Mỹ và châu Âu. Phải dùng kèm ritonavir.

**Tên thương mại:** Prezista™ viên nén 300 mg.

**Nhóm thuốc:** ức chế protease

**Nhà sản xuất:** Tibotec

**Chỉ định:** cho những người có tiền sử điều trị nhiều loại thuốc và có biểu hiện thất bại điều trị (chúng kháng với trên 2 PI).

**Liều dùng:** 600 mg ngày 2 lần (2 viên nén mỗi lần) cùng với 100 mg ritonavir ngày 2 lần

**Tác dụng phụ:** giống mọi PI, ví dụ rối loạn tiêu hóa (nhẹ) và rối loạn mỡ máu mặc dù rối loạn mỡ máu không rõ rệt như các PI khác. Tỷ lệ phát ban 7% trong 2 tuần đầu.

**Tương tác:** tương tác với lopinavir – nồng độ huyết tương của darunavir giảm đi, và nên tránh phối hợp 2 thuốc này. Do darunavir được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P450, cần lưu ý các tương tác khác. Không nên phối hợp với các thuốc sau:

St. John's wort, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, midazolam, triazolam, dẫn xuất ergotamine, rifapin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine. Ví dụ:

- Khi phối hợp efavirenz, có khả năng làm giảm nồng độ darunavir và tăng nồng độ efavirenz.
- Thay cho pravastatin, có thể dùng atorvastatin ở liều thấp nhất (10 mg). Liều rifabutin phải được giảm xuống 150 mg mỗi 2 ngày. Darunavir tăng nồng độ thuốc ức chế calcium; giảm nồng độ methadone; ảnh hưởng tới thuốc tránh thai.
- Liều PDE5 inhibitors cao nhất khi dùng với darunavir: 10 mg Cialis™ trong 72 giờ; 2,5 mg Levitra™ trong 72 giờ; 25 mg Viagra™ trong 48 giờ.

Các thông tin thêm (itraconazole, voriconazole, ketoconazole, cyclosporine, SSRIs, etc) xin xem thông tin kê toa.

**Cảnh báo:** darunavir nên uống lúc ăn. Lưu ý khi dị ứng sulfonamide.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS* 2005; 19: 943-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15905675>
2. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2314-21. <http://amedeo.com/lit.php?id=15917527>
3. Kovalevsky AY, Tie Y, Liu F, et al. Effectiveness of nonpeptide clinical inhibitor TMC-114 on HIV-1 protease with highly drug resistant mutations D30N, I50V, and L90M. *J Med Chem* 2006; 49: 1379-87. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16480273>
4. Poveda E, Blanco F, Garcia-Gasco P, et al. Successful rescue therapy with darunavir (TMC114) in HIV-infected patients who have failed several ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2006; 20: 1558-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16847414>
5. Sekar VJ, Lefebvre E, De Paep E, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and omeprazole or ranitidine in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17210768>
6. Surleraux DL, Tahri A, Verschuereen WG, et al. Discovery and selection of TMC114, a next generation HIV-1 protease inhibitor. *J Med Chem* 2005; 48: 1813-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15771427>

## ***Daunorubicin, liposomal***

**Tên thương mại:** DaunoXome™

Ống chứa 50 mg liposomal daunorubicin

**Nhóm thuốc:** kim hãm tế bào

**Nhà sản xuất:** Gilead

**Chỉ định:** Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân có CD4 < 200/μl và các ca Sarcoma Kaposi thể đa nặng hay phủ tạng.

**Liều dùng:** 40 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30-60 phút mỗi 2-3 tuần.

**Tác dụng phụ:** khi truyền: đau lưng, bốc hỏa. Các triệu chứng thường thoái lui khi truyền chậm đi hoặc ngừng truyền. Mệt mỏi, đau đầu, rét run. Giảm 3 dòng, tăng transaminase và phosphatase kiềm.

Trong trường hợp ức chế tủy xương (bạch cầu trung tính < 1,000/μl): hoãn liều sắp tới và dùng G-CSF nếu cần thiết. Lưu ý độc tim – bệnh cơ tim.

**Cảnh báo:** chống chỉ định nếu có quá mẫn với anthracycline. Thận trọng khi có bệnh tim mạch từ trước, tiền sử sử dụng anthracyclines.

Cần đánh giá LVEF trước khi điều trị và theo dõi điện tâm đồ trước mỗi chu kỳ điều trị khi liều tích lũy đạt 240 mg/m<sup>2</sup>.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=82> (2.3 MB)

### **Tài liệu tham khảo**

1. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-64. <http://amedeo.com/lit.php?id=8708728>
2. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45: 495-501. <http://amedeo.com/lit.php?id=10854138>
3. Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. *Acta Oncol* 1999, 38:1063-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=10665764>
4. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002, 25:57-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11823698>

**DaunoXome™** xem Daunorubicin, liposomal

### ***ddC – Zalcitabine***

Do liều dùng phức tạp, hiệu quả trung bình, nguy cơ bệnh lý thần kinh ngoại vi và kháng chéo, thuốc đã bị ngừng lưu hành từ 2006.

### ***ddl – Didanosine***

ddl là một trong những NRTI đầu tiên mà do tác dụng phụ (viêm tụy 10%) và độc ty thể nay chỉ dùng cho những trường hợp đặc biệt có kháng thuốc. Cần chỉnh liều theo cân nặng.

Tránh phối hợp với tenofovir và d4T.

**Tên thương mại:** Videx™

Viên nang tan trong ruột (enteric coated): 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg. Bột: 4 g mỗi chai.

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** Bristol-Myers Squibb

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 400 mg mỗi ngày (trọng lượng > 60 kg) hoặc 250 mg mỗi ngày (trọng lượng < 60 kg). ddl phải uống lúc đói, sau ăn ít nhất 2h hoặc trước ăn ít nhất 1h.

**Tác dụng phụ:** ỉa chảy, buồn nôn, đau đầu, phát ban. Đặc hiệu: viêm tụy, thậm chí sau thời gian dài điều trị! Bệnh lý thần kinh ngoại vi. Hiêm: các đợt toan lactic, đặc biệt khi phối hợp d4T và ribavirin.

**Cảnh báo:** viêm tụy cấp và mạn là các chống chỉ định, cũng chống chỉ định dùng cùng ribavirin. Thận trọng khi dùng các thuốc sau: d4T, ethambutol, cisplatin, disulfiram, ethionamide, INH, vincristine, v.v (bệnh lý thần kinh ngoại vi).

Uống cùng TDF sẽ tăng  $C_{max}$  và AUC của ddI thêm tương ứng là 28 % và 44 %. Do đó cần giảm liều ddI xuống 250 mg. Phải uống tenofovir trước ddI 2h hoặc sau ddI 1h. Nếu được thì không nên kết hợp 2 thuốc này (xem chương HAART).

Các thuốc indinavir, dapson, ketoconazole, itraconazole, hoặc tetracyclines phải uống trước 2 giờ hoặc sau 2 giờ so với ddI.

Theo dõi amylase, công thức máu, transaminase và bilirubin hàng tháng. Bệnh nhân cần được thông báo rõ về nguy cơ và dấu hiệu của viêm tụy. Cần ngừng ddI nếu nghi ngờ viêm tụy và không được dùng lại.

#### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=86>

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Leon A, Mallolas J, Martinez E, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. AIDS 2005; 19: 1695-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184042>
2. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. Lancet 2004; 364: 65-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15234858>
3. Moreno A, Quereda C, Moreno L, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. Antivir Ther 2004; 9: 133-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040545>
4. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>

**Diflucan™** xem Fluconazole

### ***Delavirdine***

Delavirdine rất hiếm khi được dùng do liều dùng không tiện lợi và tương tác thuốc. Thuốc không được cấp phép ở châu Âu.

**Tên thương mại:** Rescriptor™, viết tắt DLV.

100 mg và 200 mg (viên nén, có thể hòa tan trong nước)

**Nhóm thuốc:** NNRTI

**Nhà sản xuất:** Pfizer

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 400 mg tid

**Tác dụng phụ:** phát ban, thường trong 6 tuần đầu điều trị. Trong các ca nhẹ, có thể uống kháng histamine. Ngừng thuốc nếu có các biểu hiện toàn thân như sốt, viêm kết mạc, đau cơ và đau khớp. Buồn nôn, tăng transaminase.

**Cảnh báo:** delavirdine chống chỉ định dùng cùng với rifabutin, rifampin, carbamazepine, phenytoin, alprazolam, astemizole, phenobarbital, cisapride, midazolam, terfenadine và triazolam.

Delavirdine tương tác với nhiều thuốc bằng cách làm giảm hoạt động của CYP3A. Nó làm tăng AUC của một số PI (saquinavir, nelfinavir), sildenafil, dapsone, clarithromycin, quinidine và warfarin. Nồng độ delavirdine bị giảm khi có dDI, H<sub>2</sub> blockers, carbamazepine, phenytoin và antacid.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=178>

**Tài liệu tham khảo**

1. Conway B. Initial therapy with protease Inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S130-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=10860897>
2. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease Inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
3. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. <http://amedeo.com/lit.php?id=12709342>

## ***Doxorubicin (liposomal)***

**Tên thương mại:** Caelyx™

10 ml (20 mg) và 25 ml (50 mg) dạng ống

**Nhóm thuốc:** anthracycline

**Nhà sản xuất:** Schering-Plough, Ortho Biotech (USA)

**Chỉ định:** Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân có CD4 < 200/μl và các ca Sarcoma Kaposi thể da nặng hay phủ tạng.

**Liều dùng:** người lớn 20 mg/m<sup>2</sup> trong 250 ml 5 % glucose truyền tĩnh mạch trong 30 minutes. Lặp lại sau 2-3 tuần.

**Tác dụng phụ:** bệnh cơ tim, ức chế tủy xương, viêm miệng (hiếm khi nặng), palmar-plantar erythrodysesthesia (phát ban hồng rất đau). Điều trị: làm mát những vùng tổn thương. Cần thận trọng để thuốc ra ngoài lòng mạch (không được tiêm dưới da hay tiêm bắp, không truyền nhanh).

**Cảnh báo:** chống chỉ định khi có bệnh cơ tim, ức chế tủy xương nặng (trung tính < 1,000/ $\mu$ l, tiểu cầu < 50,000/ $\mu$ l).

Chống chỉ định trong trường hợp bệnh cơ tim, đã điều trị anthracycline trên mức liều tích lũy.

ECG, siêu âm (tính LVEF hay tỷ số bơm thất trái) trước khi điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị. Nếu liều tích lũy đạt mức 450 mg/m<sup>2</sup> cần siêu âm trước mỗi chu kỳ thuốc.

Hội chứng tay-chân có thể khởi phát sau vã mồ hôi, chèn ép, gãi – không được đi găng tay chặt, không phơi nắng, không tắm nước nóng quá lâu. Nên uống nước mát.

Thuốc rất đắt: ở Đức, 2 ống 20 ml có giá khoảng 1,343 Euro!

### **Tài liệu tham khảo**

1. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS 2004; 18: 1737-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=15280789>
2. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving HAART. HIV Clin Trials 2001; 2: 429-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=11673818>

## **Efavirenz**

Efavirenz là một NNRTI thường dùng. Tuy nhiên nó có một số tác dụng phụ thần kinh trung ương (rối loạn giấc ngủ, chóng mặt buổi sáng, ngủ gà). Nhược điểm nữa là tương tác thuốc và kháng chéo, giống các thuốc khác của nhóm này.

Efavirenz là một thành phần của viên phối hợp Atripla™.

**Tên thương mại:** Sustiva™, Stocrin™

Sustiva™ viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg; viên nén 600 mg

Atripla™ viên nén (600 mg + 200 mg emtricitabine + 300 mg tenofovir)

**Nhóm thuốc:** NNRTI

**Nhà sản xuất:** Bristol-Myers Squibb, MSD

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 600 mg mỗi ngày trước khi đi ngủ.



**Tác dụng phụ:** các triệu chứng thần kinh trung ương xảy ra rất thường xuyên: ác mộng, lú lẫn, chóng mặt, ngủ gà, trầm cảm, ý nghĩ bất thường, mất tập trung, mất ngủ và rối loạn nhân cách. Các triệu chứng đó thường thoái lui sau vài tuần. Phát ban (15%) có thể xảy ra trong những tuần đầu tiên, thường nhẹ và có thể tiếp tục điều trị.

Tăng các xét nghiệm chức năng gan và men của mật ( $\gamma$ GT). Rối loạn mỡ máu, đôi khi có biểu hiện vú to và đau.

**Cảnh báo:** chống chỉ định khi có thai! Lưu ý ở phụ nữ tuổi sinh nở, thảo luận với bệnh nhân về ý muốn sinh con.

Chống chỉ định dùng cùng với ergotamines, astemizole, cisapride, midazolam, terfenadine và triazolam. Không nên phối hợp với các viên uống tránh thai.

Khi phối hợp efavirenz, tăng liều lopinavir/r lên 2x3 viên/ngày, atazanavir/r (400/100 mg), rifabutin (450 mg), methadone (khoảng 20-30 %)

Efavirenz không nên uống cùng bữa ăn có mỡ do giảm hấp thu.

#### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=88>

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 341-2.
2. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 2005; 143: 714-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16287792>
3. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. *Drugs* 2006; 66: 1501-12 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
4. Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 560-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15793366>
5. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002, 16: 299-300.
6. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 430-2. Epub 2004 Jan 09. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727217>
7. Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther* 2004; 9: 511-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15456082>
8. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=10601505>
9. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>

## **Emtricitabine (FTC)**

Emtricitabine (FTC) là một dẫn chất cytidine có khả năng dung nạp tốt, tương đương với 3TC về sinh hóa học cũng như phổ kháng thuốc, nhưng có thời gian bán hủy dài hơn.

**Tên thương mại:** Emtriva™. Ngoài ra còn trong viên Truvada™ và Atripla™.

Viên nang rắn 200 mg; dung dịch: 170 ml với 10 mg/ml.

Truvada™ (emtricitabine 200 mg + tenofovir 300 mg).

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** Gilead

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều dùng:** 1 viên 200 mg mỗi ngày (dung dịch: 240 mg = 24 ml). Khi giảm độ thanh thải creatinine, cần dùng viên rời. Có thể chỉnh liều như sau:

CrCl (ml/min)	Liều dùng
30–49	200 mg mỗi 2 ngày
15–29	200 mg mỗi 3 ngày
Dưới 14 hoặc lọc thận	200 mg mỗi 4 ngày

**Tác dụng phụ:** hiếm. Hay gặp nhất là đau đầu, buồn nôn, ỉa chảy, phát ban. Có thể tăng sắc tố da.

**Cảnh báo:** nguy cơ bùng phát viêm gan nếu dùng FTC ở bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B. Tiếp tục thuốc nếu được, kiểm tra chức năng gan.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=223>

**Tài liệu tham khảo**

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
3. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>

4. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 180-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249567>
5. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and Hepatitis B Virus. CID 2006; 42: 126-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=16323102>

**Emtriva™** xem Emtricitabine

**Enfuvirtide** xem T-20

**Epivir™** xem 3TC (ở đầu chương này)

**Epzicom™** xem Kivexa

**Erypo™** xem Erythropoetin

### ***Erythropoietin***

**Tên thương mại:** Erypo™

Ống 2.000, 4.000 hoặc 10.000 I.U./ml

**Nhóm thuốc:** chống thiếu máu

**Nhà sản xuất:** Janssen-Cilag và các công ty khác

**Chỉ định:** thiếu máu trong suy thận mạn, giảm nhu cầu truyền máu của các bệnh nhân có khối u rắn và u lympho ác tính, hoặc bệnh nhân đang hóa trị liệu cần truyền máu. Thiếu máu không triệu chứng khi hemoglobin dưới 10-11 g/dl, nếu erythropoietin nội sinh dưới 500 mU/ml.

**Liều dùng:** 3 lần tiêm dưới da/tuần, mỗi lần 50-100 I.U./kg cho tới khi hematocrit đạt mức 30 - 35 %. Nếu không đáp ứng, tăng liều. Nếu 6 tuần tiếp nữa điều trị mà không đáp ứng: ngừng thuốc. Nếu có đáp ứng thì duy trì liều hàng tuần 100-200 I.U./kg là đủ. Khi hematocrit > 40 % hoặc hemoglobin > 13 g/dl: ngừng thuốc.

**Tác dụng phụ:** hay gặp lúc mới điều trị, các triệu chứng kiểu cúm, ví dụ đau đầu, đau khớp, mệt mỏi, chóng mặt.

**Cảnh báo:** erythropoietin chống chỉ định trong trường hợp tăng huyết áp không kiểm soát. Thuốc rất đắt và nên dùng hạn chế. Trước khi điều trị, nên loại trừ các căn nguyên gây thiếu máu khác. Các căn nguyên đó bao gồm:

- Thiếu vitamin B12 hoặc folic acid, thiếu sắt, mất máu lượng nhỏ, các rối loạn huyết học như thalassemia và rối loạn sinh tủy.

- Các bệnh chỉ điểm AIDS với tác động ức chế tủy xương như MAC, lao, CMV, lymphoma, Sarcoma Kaposi.

Theo dõi chặt huyết áp!

Chống chỉ định tiêm dưới da Erypo™ ở những bệnh nhân suy thận mãn hoặc suy thận giai đoạn cuối do nguy cơ giảm nguyên hồng cầu do kháng thể (PRCA, Pure Red Cell Aplasia).

Erypo™ phải được bảo quản ở 2° - 8°C trong bao bì nguyên gốc. Không để đông lạnh!

**Tương tác thuốc:** có thể làm mất hiệu quả của các thuốc hạ huyết áp. Dùng cùng các thuốc chống co giật có thể làm tăng tính nhạy cảm với co giật.

## **Ethambutol**

**Nhóm thuốc:** kim khuẩn lao

**Nhà sản xuất:** Ethambutol được sản xuất bởi nhiều công ty.

**Chỉ định:** lao, MAC

**Liều dùng:** 15 - 25 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi ngày, thường 3 viên nén 400 mg mỗi ngày.

Ethambutol chỉ nên dùng trong phác đồ phối hợp các thuốc khác.

Giảm liều trong suy thận:

CrCl	Liều dùng
>75 ml/phút	25 mg/kg
40-75 ml/phút	15 mg/kg
30-40 ml/phút	15 mg/kg mỗi 2 ngày
<30 ml/phút	Đo nồng độ thuốc trong huyết thanh *
* Nồng độ thuốc phải trong khoảng nồng độ ức chế tối thiểu 2-5 µg/ml sau 2-4 giờ.	

**Tác dụng phụ:** có thể gây viêm thị thần kinh và giảm thị lực (nhìn mờ, hạn chế thị trường, mất khả năng phân biệt màu đỏ và màu xanh). Tác dụng phụ này thường phục hồi khi ngừng ethambutol.

Tác dụng phụ khác: buồn nôn, nôn, đau bụng, đau đầu, chóng mặt, ngứa, đau khớp, tăng acid uric máu (có thể gây cơn gout cấp), bất thường xét nghiệm chức năng gan.

**Cảnh báo:** ethambutol chống chỉ định ở bệnh nhân có tổn thương thần kinh thị từ trước.

Cần khám mắt trước khi điều trị và cách 4 tuần 1 lần (khả năng phân biệt màu sắc, thị trường, thị lực). Ngừng thuốc ngay để tránh teo gai thị nếu có các biểu hiện rối loạn thị giác xảy ra.

Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng các rối loạn thị giác và phải báo ngay cho bác sỹ nếu có các biểu hiện đó.

Hydroxide nhôm làm giảm hấp thu ethambutol; do đó ethambutol phải được uống ít nhất 1h trước các thuốc kháng acid dạ dày.

Theo dõi chức năng gan và acid uric hàng tháng.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=8676931>
2. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85.  
<http://amedeo.com/lit.php?id=9827282>

### **Etravirin (TMC-125)**

Etravirin là một NNRTI có tác dụng với các chủng HIV kháng NNRTI. Từ 2/2007, etravirin đã được cung cấp qua chương trình tiếp cận mở rộng. Điều kiện tham gia là bệnh nhân chỉ còn rất ít lựa chọn còn lại sau khi đã điều trị nhiều phác đồ (NNRTI+NRTI+ ít nhất 2 phác đồ có PI)

**Tên thương mại:** chưa rõ

**Nhóm thuốc:** NNRTI

**Nhà sản xuất:** Tibotec

**Liều dùng:** 200 mg ngày 2 lần (2 viên ngày 2 lần)

**Tác dụng phụ:** đau đầu, ỉa chảy, phát ban.

**Tương tác:** tipranavir/r, nevirapine và efavirenz làm giảm nồng độ etravirin và không nên phối hợp.

Etravirin tăng nồng độ fosamprenavir/r (+ 69 %), và có thể phải chỉnh liều. Etravirin có thể dùng với rifabutin và clarithromycin trong phần lớn các trường hợp mà không cần chỉnh liều; tuy nhiên khi điều trị MAC, clarithromycin không được khuyến cáo.

Etravirin giảm nồng độ sildenafil 69 %.

Không cần chỉnh liều với thuốc ức chế bơm proton, ức chế H2, methadone và thuốc tránh thai.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4680-6. Abstract:  
<http://amedeo.com/lit.php?id=15561844>

2. Gruzdev B, Rskhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003; 17: 2487-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=14600520>
3. Sankatsing SU, Weverling GJ, Peeters M, et al. TMC125 exerts similar initial antiviral potency as a five-drug, triple class antiretroviral regimen. *AIDS* 2003; 17:2623-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=14685056>

**Filgrastim** xem G-CSF

## **Fluconazole**

Fluconazole là một azole kháng nấm và là thuốc lựa chọn cho điều trị candida ở bệnh nhân HIV và dự phòng thứ phát đối với Cryptococcus. Nó còn là một thành phần của phác đồ điều trị Cryptococcus cấp.

**Tên thương mại:** Diflucan™, một vài tên gốc khác

50 mg, 100 mg và 200 mg dạng viên nang

Dung dịch 50 mg mỗi 10 ml. Bột pha huyền dịch 50 mg mỗi 5 ml

Chai truyền 100 mg, 200 mg và 400 mg

**Nhóm thuốc:** kháng nấm

**Nhà sản xuất:** Pfizer và một số công ty khác

**Chỉ định:** nhiễm Candida, nhiễm cryptococcus. Một số nấm hiếm gặp.

**Liều dùng:** candida họng miệng: 100 mg mỗi ngày uống; candida thực quản 200 mg mỗi ngày trong 7-10 ngày. Liều gấp đôi trong ngày đầu. Có thể thử liều cao hơn nếu nấm vẫn còn sau 10 ngày điều trị (tới 800 mg/ngày).

Viêm màng não Cryptococcus: khởi đầu 400-800 mg mỗi ngày, phối hợp flucytosine và amphotericin B nếu được. Sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị cấp – thường 6 tuần – duy trì bằng 200 mg/ngày.

Suy thận: giảm liều ½ nếu độ thanh thải creatinine 10-50 ml/phút; giảm còn 25% nếu độ thanh thải dưới 10 ml/phút.

**Tác dụng phụ:** hiếm khi có các rối loạn tiêu hóa và tăng transaminase. Rụng tóc (phục hồi được) ở 10% các ca khi dùng liều trên 400 mg/ngày.

**Cảnh báo:** điều trị kéo dài có thể gây kháng thuốc. Không có tác dụng với *C. krusei* hoặc *Aspergillus*. Trong trường hợp nhiễm *C. glabrata*, cần dùng liều cao hơn (độ nhạy phụ thuộc liều). Nồng độ thuốc giảm nếu dùng cùng rifabutin hoặc rifampin. Fluconazole làm tăng nồng

độ huyết thanh của rifabutin, atovaquone, clarithromycin, theophylline, opiates, coumarins, benzodiazepines, phenytoin và các thuốc chống co giật cũng như AZT.

Viên nén hấp thu tốt, dạng truyền (đắt hơn 2-3 lần) chỉ dùng trong các trường hợp không tuân thủ, viêm nhiễm niêm mạc hoặc có vấn đề hấp thu.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=94>

**Tài liệu tham khảo**

1. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. Clin Infect Dis 2006; 43: 1069-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16983622>
2. Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. AIDS 2001, 15:2344-5.
3. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1473-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=16231260>
4. Vasquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33: 1069-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=11528582>
5. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis 2004; 39: 842-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472817>
6. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

**Fosamprenavir**

Fosamprenavir là dạng calcium phosphate ester của amprenavir, tan tốt hơn và hấp thu tốt hơn so với amprenavir. Dung nạp khá tốt. Thuốc có đặc tính kháng thuốc đặc biệt và có nhiều liều dùng (xem dưới).

**Tên thương mại:** USA: Lexiva™, Europe: Telzir™

Viên nén bao film 700 mg (60 = N3). Huyền dịch 50 mg/ml (225 ml = N1)

**Nhóm thuốc:** protease inhibitor

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV, cả bệnh nhân chưa điều trị lẫn bệnh nhân đã điều trị các thuốc khác

**Liều dùng:** liều khuyến cáo cho các bệnh nhân chưa điều trị rất đa dạng:

- 700 mg ngày 2 lần + 100 mg ritonavir ngày 2 lần (2 viên ngày 2 lần, đây là liều thông thường).
- 1,400 mg ngày 2 lần (không ritonavir – không áp dụng ở châu Âu!).
- 1,400 mg mỗi ngày + 200 mg ritonavir mỗi ngày (4 viên mỗi ngày, không áp dụng ở châu Âu!).

Liều 1 lần/ngày không khuyến cáo cho bệnh nhân đã từng điều trị PI. Như vậy **bệnh nhân đã điều trị PI** chỉ được dùng liều:

- 700 mg ngày 2 lần + 100 mg ritonavir ngày 2 lần (2 viên ngày 2 lần).

Fosamprenavir có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

**Tác dụng phụ:** hay gặp nhất là ỉa chảy; ít gặp hơn là buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban (tới 20 %). Hiếm gặp hội chứng Stevens-Johnson (< 1 %).

**Cảnh báo:** chống chỉ định: cisapride, pimozide, midazolam, triazolam, ergotamines.

Flecainide và propafenone cũng chống chỉ định khi fosamprenavir được tăng cường ritonavir. Có thể có tương tác gây nguy hại tới tính mạng nếu dùng cùng amiodarone, lidocaine (toàn thân), thuốc chống trầm cảm 3 vòng và quinidine (đo nồng độ!).

Không dùng cùng rifampin (làm giảm 90% nồng độ amprenavir huyết tương), delavirdine hoặc St. John's wort; dùng thận trọng với simvastatin, lovastatin, sildenafil, vardenafil.

Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin và dexamethasone có thể làm giảm nồng độ amprenavir. Rifabutin: cần giảm liều rifabutin ít nhất 50 %. Nếu fosamprenavir + ritonavir, cần phải giảm liều rifabutin tới 75% (thay vì 300 mg/ngày, dùng 150 mg mỗi 2 ngày, hoặc 150 mg 3 lần/tuần).

Efavirenz có thể làm giảm nồng độ amprenavir rất nhiều (tới mức có ý nghĩa về lâm sàng).

Tuy nhiên điều này không xảy ra nếu fosamprenavir được kèm ritonavir. Nhưng: nếu fosamprenavir + ritonavir được dùng ngày 1 lần, liều ritonavir dose phải tăng thành 3x100 mg: efavirenz + 1,400 mg fosamprenavir mỗi ngày + **300** mg ritonavir mỗi ngày. Thận trọng khi phối hợp lopinavir – nồng độ của cả 2 thuốc đều bị giảm!

Ketoconazole, itraconazole: nếu liều > 400 mg/ngày, có thể phải giảm liều

ketoconazole/itraconazole. Nếu fosamprenavir + ritonavir, không khuyến cáo liều ketoconazole và itraconazole trên 200 mg/ngày.



Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử dị ứng sulfonamide, bệnh nhân suy gan (có thể phải giảm liều). Có thể phải tăng liều methadone.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=222>

**Tài liệu tham khảo**

1. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64: 2101-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=15341507>
2. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks. *Lancet* 2006; 368: 476-82. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890834>
3. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1529-37. <http://amedeo.com/lit.php?id=15238771>

**Foscarnet**

**Tên thương mại:** Foscavir™

Chai 250 ml với 24 mg/ml

**Drug Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** AstraZeneca

**Chỉ định:** dành riêng cho điều trị tấn công và duy trì viêm võng mạc do CMV. Ngoài ra còn herpes hoặc varicella zoster kháng acyclovir.

**Liều dùng:** 90 mg/kg truyền tĩnh mạch trong vòng ít nhất 2 giờ, ngày 2 lần đối với điều trị tấn công (2-3 tuần) cho viêm võng mạc CMV. 90-120 mg/kg truyền tĩnh mạch trong vòng ít nhất 2 giờ, ngày 1 lần đối với điều trị duy trì. HSV và VZV: 60 mg/kg tĩnh mạch ngày 2 lần trong 2 tuần.

**Tác dụng phụ:** độc thận! Thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Các thay đổi về điện giải (hạ calci, hạ kali máu) cũng rất thường gặp. Hiếm hơn: thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính, sốt, phát ban, đau đầu, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Loét đau ở dương vật (rửa sạch sau khi tiểu tiện!)

**Cảnh báo:** cần bù dịch tốt! Ít nhất 2,5 lít nước mỗi ngày! Để tránh hạ calci, truyền 1 ống calci 10% trong 100 ml glucose 5% ngay trước khi truyền foscarnet. Truyền thêm 500-1000 ml glucose 5% trước hoặc sau khi truyền foscarnet. Không pha trộn các dịch truyền.

Theo dõi Na, K, Ca, creatinine, công thức máu ít nhất 3 lần/tuần trong thời gian đầu.

Không dùng cùng các thuốc độc thận khác.

Chỉnh liều trong suy thận: xem thông tin kê toa.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in HIV-infected patients: results of foscarnet therapy. Clin Infect Dis 1998, 27: 1525-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9868672>
2. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. Int J STD AIDS 2000, 11: 640-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11057934>
3. Salmon-Ceron D, Fillet AM, Aboulker JP, et al. Effect of a 14-day course of foscarnet on cytomegalovirus (CMV) blood markers in a randomized study of HIV-infected patients with persistent CMV viremia. Clin Infect Dis 1999, 28: 901-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=10825058>
4. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. mutations conferring foscarnet resistance in a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2003; 187: 777-784. <http://amedeo.com/lit.php?id=12599051>
5. Zanetta G, Maurice-Estepa L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. Transplantation 1999. 67: 1376-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10360595>

**Foscavir™** xem Foscarnet

**Fuzeon™** xem T-20

### **Ganciclovir**

**Tên thương mại:** Cymeven™

Chai truyền 500 mg. Nếu dùng đường uống thì nên dùng valganciclovir (xem Valganciclovir).

**Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** Hoffmann-La Roche

**Chỉ định:** viêm võng mạc CMV. Từ khi có valganciclovir: ganciclovir chỉ dùng cho những bệnh nhân không thể dùng thuốc đường uống.

**Liều dùng:** tấn công khi chức năng thận bình thường: 5 mg/kg ngày 2 lần truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, trong ít nhất 14-21 ngày. Duy trì: 6 mg/kg iv mỗi ngày, 5 lần/tuần.

**Tác dụng phụ:** hạ bạch cầu, thiếu máu và hạ tiểu cầu. Ít gặp hơn: buồn nôn, nôn, ỉa chảy hoặc các triệu chứng của thần kinh trung ương như lú lẫn hay đau đầu.

**Cảnh báo:** theo dõi công thức máu mỗi 2 ngày. Giảm liều 30 % - 50 % nếu bạch cầu trung tính trong khoảng 500 và 800/ $\mu$ l; ngừng khi dưới 500/ $\mu$ l (G-CSF nếu cần!). Chống chỉ định khi trung tính < 500/ $\mu$ l, tiểu cầu < 25,000/ $\mu$ l và bệnh nhân đang dùng hóa trị liệu. Thận trọng khi dùng cùng AZT và ddI (tăng độc tính!).

Ganciclovir là một chất gây ung thư và dị dạng. Cần chỉnh liều khi suy thận (xem đường dẫn dưới đây).

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=97>

**Tài liệu tham khảo**

1. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2003; : Blood 2003 Nov 13 <http://amedeo.com/lit.php?id=14615380>
2. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 2002, 72: 142-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=12189361>
3. Imai Y, Shum C, Martin DF, Kuppermann BD, Drew WL, Margolis TP. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus retinitis in the contralateral eyes of patients with AIDS treated with ganciclovir. J Infect Dis 2004; 189: 611-5. Epub 2004 Jan 28. <http://amedeo.com/lit.php?id=14767813>

**G-CSF**

**Tên thương mại:** Neupogen™ (Filgrastim), Granocyte™ (Lenograstim)

Granocyte™: ống 13.4 mil I.U. và 33.6 mil I.U.

Neupogen™: bơm tiêm sẵn 300 µg và 480 µg

Neupogen™: ống 300 µg trong 1 ml và 480 µg trong 1.6 ml

**Nhóm thuốc:** cytokine

**Nhà sản xuất:** Amgen, Chugai Pharma

**Chỉ định:** hạ bạch cầu trung tính, đặc biệt nếu do thuốc (AZT, ganciclovir, interferon, các thuốc hóa trị liệu ức chế tủy xương), hiếm khi do HIV.

**Liều dùng:** với hóa trị liệu, thường khoảng 5 µg/kg Neupogen™ mỗi ngày vào các ngày cố định. Ngoài quy trình hóa trị liệu, có thể dùng 1-5 µg/kg Neupogen™ 1-3 lần/tuần, giảm dần liều. Mục tiêu thường là đạt ít nhất 1000 bạch cầu hạt trung tính/µl. Đối với Granocyte™ xin xem thông tin sản phẩm.

**Tác dụng phụ:** đau xương, đau lưng hoặc đau cơ ở 10-20% số bệnh nhân, đôi khi đau nặng (phải dùng giảm đau). Kích thích tại chỗ tiêm.

**Cảnh báo:** G-CSF rất đắt. Nên tránh dùng kéo dài (thay đổi các thuốc gây hạ bạch cầu). Phần còn lại trong các ống thuốc cần được bảo quản lạnh trong xilanh.

**Theo dõi:** công thức máu 2 lần/tuần.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA, Neupogen™: <http://hiv.net/link.php?id=100>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Campbell TB, Rapaport E, Schooley RT, Kuritzkes DR. Increased replication of HIV-1 minor variants during hematopoietic stem-cell mobilization with filgrastim. *J Infect Dis* 2004; 190: 257-66. Epub 2004 Jun 22. <http://amedeo.com/lit.php?id=15216459>
2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16:757-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964532>
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on HIV type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 2002, 186: 1013-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12232843>

**Hivid™** xem ddC – không còn được lưu hành.

### ***Indinavir***

Vào năm 1996, indinavir là một trong những PI đầu tiên. Tuy nhiên, ngày nay nó ít được dùng do có tác dụng phụ, đặc biệt là các tác dụng phụ ở da và thận. Hiện indinavir được khuyến cáo phối hợp cùng ritonavir.

**Tên thương mại:** Crixivan™. Viên nang cứng 100 mg, 200 mg, 333 mg và 400 mg

**Nhóm thuốc:** PI

**Nhà sản xuất:** Merck/MSD

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều dùng:** phối hợp ritonavir: 800 mg ngày 2 lần (2 viên nang 400 mg ngày 2 lần) cùng với 100 mg ritonavir ngày 2 lần (một viên nang 100 mg ngày 2 lần). Hoặc 400 mg ngày 2 lần (1 viên 400 mg ngày 2 lần) + 400 mg ritonavir ngày 2 lần (4 viên nang 100 mg ngày 2 lần).

Giảm liều khi có TDM (theo dõi nồng độ thuốc vì mục đích điều trị).

Liều dùng khi không có ritonavir: 800 mg tid (2 viên 400 mg tid) 1 giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau ăn.

**Tác dụng phụ:** sỏi thận (ở tới 25% bệnh nhân). Ít gặp: độc tính thận và tăng creatinine máu. Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, tăng bilirubin máu.

Một hội chứng sicca cũng hay gặp (khô da, khô miệng, khô mắt); hói, móng mọc ngược và chín mé, hiếm khi rụng tóc.

Rối loạn phân bố mỡ (“Crixbelly”), rối loạn mỡ máu, rối loạn chuyển hóa đường.

**Cảnh báo:** Cần uống ít nhất 1,5 lít nước mỗi ngày để tránh sỏi thận. Sỏi thận và các vấn đề về da có lẽ phụ thuộc nồng độ thuốc trong huyết tương. Không dùng đồng thời ddI.

Nếu có ritonavir, indinavir có thể dùng ngày 2 lần và cùng bữa ăn.

Chống chỉ định dùng cùng rifampin, astemizole, terfenadine, cisapride, triazolam, ergotamines, simvastatin, lovastatin, hoặc St. John's wort.

Chỉnh liều trong các trường hợp sau:

- Rifabutin: khi có ritonavir: 150 mg rifabutin mỗi 2 ngày hoặc tuần 3 lần.
- Ketoconazole và itraconazole: 600 mg indinavir tid.
- Sildenafil: tối đa 25 mg sildenafil/48h.

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=102>

### **Tài liệu tham khảo**

7. Acosta EP, Wu H, Hammer SM, et al. comparison of two indinavir/ritonavir regimens in the treatment of HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1358-1366. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483465>
8. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. AIDS 2006; 20: 129-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16327333>
9. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=12545081>
10. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17: 2345-2349. <http://amedeo.com/lit.php?id=14571186>
11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997; 337:725-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=9287227>
12. Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK. Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR). Antivir Ther 2004; 9: 213-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134183>

## **Interferon alfa 2a/2b**

**Tên thương mại:** 2a: Roferon™, Pegasys™; 2b: Intron A™, PegIntron™

Pegasys™ (pegylated interferon alfa-2a): ống 135 và 180 µg

PegIntron™ (pegylated interferon alfa-2b): ống 50, 80, 100, 120 và 150 µg

Roferon-A™: xilanh sẵn 3, 4.5, 6 hoặc 9 mil I.U. Ống 3 hoặc 18 mil I.U. hoặc ống đóng sẵn 18 mil I.U.

Intron A™ (Interferon alfa-2b): thiết bị tiêm dạng bút 18, 30 hoặc 60 mil I.U. hoặc ống có kim tiêm sẵn 18 hoặc 25 mil I.U.

**Nhóm thuốc:** cytokine

**Nhà sản xuất:** Roche (Roferon™, Pegasys™); Schering-Plough (Intron A™, PEG-Intron™)

**Chỉ định:** Sarcoma Kaposi nặng ở bệnh nhân có tình trạng miễn dịch tốt (> 300 CD4/μl); nên cho dùng HAART trước. Viêm gan C mạn, có thể cả viêm gan B mạn.

**Dose:** Pegasys™: 180 μg 1 lần/tuần

PEG-Intron™: 1.5 μg/kg 1 lần/tuần

Interferon tiêu chuẩn: 6 ml I.U. 3 lần/tuần

Thời gian dùng thuốc phụ thuộc vào thành công của điều trị Sarcoma Kaposi, kiểu gen HCV và thành công của điều trị viêm gan C. Interferon được tiêm dưới da.

**Tác dụng phụ:** Rất hay gặp các triệu chứng giống cúm như sốt và đau cơ. Trầm cảm (thậm chí có ý tưởng tự vẫn), mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, thay đổi nhân cách. Thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Viêm tuyến giáp tự miễn. Rụng tóc (phục hồi được). Có thể còn gây giảm thị lực.

**Cảnh báo:** các triệu chứng giống cúm thường xảy ra sau vài giờ dùng thuốc và có thể làm giảm bớt các triệu chứng này bằng paracetamol. Nên dùng interferon vào buổi tối trước khi đi ngủ, và trước tiêm khoảng 1 giờ có thể uống paracetamol 1000 mg trước tiêm.

Mọi tác dụng phụ thường phục hồi được.

Chống chỉ định trong trường hợp suy tim, gan hoặc suy thận nặng, các bệnh lý tủy xương, các rối loạn thần kinh trung ương (ví dụ động kinh, trầm cảm nặng), các bệnh lý tuyến giáp mất bù.

Ban đầu theo dõi công thức máu mỗi 2 tuần, sau đó hàng tháng. TSH mỗi 3 tháng.

Interferon phải được bảo quản lạnh.

### Tài liệu tham khảo

1. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282352>
2. Farel C, Suzman DL, McLaughlin M, et al. Serious ophthalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *AIDS* 2004; 18: 1805-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316341>
3. Plosker GL, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: A review of its use in hepatitis C virus and HIV co-infection. *Drugs* 2004; 64: 2823-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=15563253>
4. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

## **Interleukin-2**

Interleukin-2 không được cấp phép để điều trị HIV; nó có thể được xem xét trong một số ca cụ thể khi không có sự phục hồi số lượng CD4 (CD4 vẫn dưới 100 mặc dù virus đã được ức chế hoàn toàn trong vài tháng). Ngoài ra thuốc chỉ nên dùng trong các nghiên cứu lâm sàng.

**Tên thương mại:** Proleukin™ (Aldesleukin). Chai dịch tiêm  $18 \times 10^6$  I.E.

**Nhóm thuốc:** cytokine

**Nhà sản xuất:** Chiron

**Liều thuốc:** 4.5-9 triệu I.E. tiêm dưới da ngày 2 lần trong 5 ngày, mỗi 6-8 tuần.

**Tác dụng phụ:** luôn có sốt, rét run. Mệt mỏi, khó ở, buồn nôn, nôn, đau cơ, hiếm khi có hạ huyết áp (dùng thận trọng với thuốc hạ huyết áp).

**Cảnh báo:** luôn phải tư vấn rất kỹ cho bệnh nhân! Bác sỹ phải có kinh nghiệm với thuốc này! Dùng thêm paracetamol. Tác dụng phụ thường thoái lui 1-2 ngày sau liều cuối. IL-2 chống chỉ định ở bệnh nhân bệnh mạch vành nặng, nhiễm trùng nặng hoặc  $pO_2 < 60$  mmHg, cũng chống chỉ định khi có thai.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=112>

## **Tài liệu tham khảo**

1. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. AIDS 2005; 19: 279-86. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15718838>
2. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. J Infect Dis 2002; 186: 606-616. <http://amedeo.com/lit.php?id=12195347>
3. Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002; 16: 1479-1487. <http://amedeo.com/lit.php?id=12131185>

**Intron A™** xem interferon

**Invirase™** xem Saquinavir

## **Isoniazid (INH)**

**Nhóm thuốc:** kìm khuẩn lao

**Nhà sản xuất:** isoniazid được cung cấp bởi nhiều nhà sản xuất

**Chỉ định:** phối hợp điều trị lao.

Điều trị dự phòng sau chuyển đảo phản ứng tuberculin.

**Liều dùng:** 200 - 300 mg mỗi ngày (4 - 5 mg/kg, tối đa 300 mg) po, đường tĩnh mạch chỉ dành cho các ca nặng trong 2 tuần đầu điều trị. Để tránh bệnh lý thần kinh ngoại vi, luôn cần phối hợp INH với 100 mg pyridoxine po mỗi ngày.

Liều trẻ em: 6 (tới 10) mg/kg mỗi ngày, tối đa 300 mg.

**Tác dụng phụ:** viêm gan nhiễm độc, thường gặp hơn ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có bệnh gan và nghiện rượu. Bệnh lý thần kinh ngoại vi (PNP)! Ngừng INH trong các ca biến chứng thần kinh ngoại vi nặng và điều trị trong vài tuần bằng pyridoxine và vitamin B12. Các tác dụng phụ khác: loạn thần, các triệu chứng thần kinh trung ương, sốt, phát ban, buồn nôn, nôn, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

**Cảnh báo:** chống chỉ định trong trường hợp viêm gan cấp hoặc tiền sử bệnh gan do INH hoặc các phản ứng sốt nặng, bệnh lý thần kinh ngoại vi, đái máu đại thể.

Các bệnh nhân khi điều trị carbamazepine hoặc một dẫn chất hydantoin có thể phải chỉnh liều các thuốc đó nếu muốn dùng đồng thời INH.

Tương tác với barbiturates, cycloserine, theophylline, phenytoin và rifampin; cần giảm liều các thuốc đó do các rối loạn về thần kinh trung ương.

Giảm hấp thu nếu uống cùng thuốc kháng acid dạ dày có nhôm.

Không phối hợp với ddI và d4T (nguy cơ PNP), thận trọng với rượu.

Lúc đầu cần theo dõi công thức máu, transaminase, bilirubin và chức năng thận 2 tuần một lần. Ngừng INH nếu transaminase tăng trên 3 lần và có triệu chứng; hoặc tăng trên 5 lần mà không triệu chứng.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet 2002, 360: 528. <http://amedeo.com/lit.php?id=12241657>
2. Casado JL, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34:386-389. <http://amedeo.com/lit.php?id=11753825>
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38: 280-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=14699462>
4. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. Clin Infect Dis 2003; 37: 1686-92. Epub 2003 Nov 17. <http://amedeo.com/lit.php?id=14689352>



## ***Itraconazole***

**Tên thương mại:** Sempera™

Viên nang 100 mg

Dung dịch uống (Sempera Liquid™) 10 mg/ml (150 ml)

**Nhóm thuốc:** kháng nấm

**Nhà sản xuất:** Janssen-Cilag / GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** histoplasmosis, aspergillosis, nhiễm Candida kháng thuốc (lựa chọn thứ hai).

**Liều dùng:** histoplasmosis, aspergillosis 200 mg ngày 2 lần.

Candida kháng fluconazole: 100 mg mỗi ngày - 100 mg ngày 2 lần (tối đa 200 mg ngày 2 lần), tốt nhất là dùng dạng dung dịch uống.

**Tác dụng phụ:** buồn nôn, nôn, phát ban, chóng mặt. Viêm gan nhiễm độc.

**Cảnh báo:** do nhiều tương tác thuốc và nồng độ huyết tương của thuốc không ổn định, việc uống itraconazole còn nhiều vấn đề. Tuy nhiên, khác với fluconazole, thuốc vẫn có hiệu quả với các chủng Candida không phải albicans, aspergillus và histoplasma.

Không dùng itraconazole dạng viên nang cùng với dDI, H2 blockers, omeprazole, antacids. Không dùng (viên nang hoặc dung dịch) cùng với rifampin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, simvastatin, lovastatin và isoniazid (vì chúng làm giảm hoạt tính sinh học của itraconazole).

Itraconazole làm tăng nồng độ của cyclosporine, thuốc chẹn calcium, digoxin, lovastatin, simvastatin và indinavir. Chính liều indinavir: 600 mg tid.

Itraconazole có tác dụng giảm cơ tim (inotropic) nên không dùng cho bệnh nhân suy tim.

Để hấp thu tốt nhất:

- viên nang cần được uống ngay sau ăn no. Các nước uống có acid như coke hay nước cam khiến tăng hấp thu;
- dung dịch uống nên uống giữa các bữa ăn, và không uống cùng nước nho.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=114>

## Tài liệu tham khảo

1. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33: e83-90. <http://amedeo.com/lit.php?id=11550120>
2. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in thailand. Clin Infect Dis 2002, 34: 277-284. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740718>
3. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004; 38: e73-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15095234>
4. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11751146>

**Kaletra™** xem Lopinavir

### **Kivexa™ (USA: Epzicom™)**

Viên phối hợp giữa 3TC (300 mg) và abacavir (600 mg).

Tương tự như Ziagen™, lưu ý hội chứng quá mẫn.

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều dùng:** 1 viên nén mỗi ngày. Thay Kivexa™ bằng các thuốc riêng trong thành phần nếu có suy thận (độ thanh thải creatinine dưới 50 ml/phút), để có thể chỉnh được liều 3TC.

**Tác dụng phụ:** hội chứng quá mẫn abacavir (xem phần abacavir!).

**Cảnh báo:** hội chứng quá mẫn abacavir (2-6 %) có thể nguy hiểm tới tính mạng. Xem thêm 3TC và abacavir.

**Nguồn thông tin trên internet:**

<http://hiv.net/link.php?id=240>

**Reference:**

1. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39 :1038-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15472858>

**Klacid™** xem Clarithromycin

**Lamivudine** xem 3TC (ở đầu chương)

**Lexiva™** xem Fosamprenavir

## **Lopinavir**

Lopinavir là một thuốc rất hiệu quả kể cả ở những bệnh nhân chưa từng điều trị lẫn những bệnh nhân đã điều trị nhiều thuốc. Nhược điểm là tác dụng phụ đường tiêu hóa (ỉa chảy) và rối loạn mỡ máu (rõ rệt hơn các PI khác). Cũng như mọi PI, cần lưu ý rối loạn mỡ máu và tương tác thuốc.

**Tên thương mại:** Kaletra™

Viên nén 200 mg lopinavir + 50 mg ritonavir; chai 120 viên nén.

Dung dịch 80 mg lopinavir + 20 mg ritonavir mỗi ml; chai 160 ml.

**Nhóm thuốc:** PI

**Nhà sản xuất:** Abbott

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 2 viên nén ngày 2 lần. Ở Hoa Kỳ: 4 viên nén mỗi ngày.

Khi phối hợp efavirenz hoặc nevirapine, liều lopinavir cần tăng lên 3 viên nén ngày 2 lần hoặc 6.5 ml dung dịch ngày 2 lần. Đo nồng độ trong huyết tương!

**Tác dụng phụ:** chủ yếu là ỉa chảy, buồn nôn, rối loạn mỡ máu và rối loạn phân bố mỡ. Ngoài ra: đau đầu và tăng transaminase.

**Cảnh báo:** rất nhiều tương tác thuốc. Mọi thuốc chuyển hóa qua hệ men CYP3A hoặc CYP2D6 đều bị chống chỉ định: flecainide, propafenone, astemizole, terfenadine, ergotamines, cisapride, pimozone, midazolam, triazolam. Rifampin và St. John's wort làm giảm hiệu quả của lopinavir.

Thận trọng với: lovastatin, simvastatin (bệnh cơ, tiêu cơ), carbamazepine, phenobarbital, phenytoin hoặc sildenafil (tụt huyết áp), amiodarone, warfarin, lidocaine, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, quinidine, cyclosporine, tacrolimus. Đo nồng độ huyết tương ở những bệnh nhân suy gan.

Nếu phối hợp lopinavir với ddI, phải uống ddI trước lopinavir 1 giờ hoặc sau 2 giờ. Lopinavir dạng dung dịch có chứa rượu, do đó không dùng cùng disulfiram hoặc metronidazole. Thận trọng với dạng viên (thuốc tránh thai không đủ bảo vệ).

Khi dùng cùng rifabutin, cần giảm liều rifabutin 75 %, nghĩa là 150 mg mỗi ngày mỗi 2 ngày.  
Có thể phải tăng liều methadone.

Viên nang (không phải viên nén) cần bảo quản trong tủ lạnh tối đa 4-6 tuần với nhiệt độ tối đa 25°C.

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=116>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004; 189: 265-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=14722892>
2. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002, 16: 673-4.
3. Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18: 775-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075512>
4. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004; 189: 51-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=14702153>
5. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1017-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15034836>
6. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>
7. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczar D, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 153-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16951643>
8. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 476-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16890834>
9. van der Lee M, Verweel G, de Groot R, Burger D. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* 2006; 11: 439-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16856617>
10. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006; 66: 1275-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16827606>
11. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006; 20: 711-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16514301>

## **Maraviroc**

Maraviroc (viết tắt: MVC; trước đây là UK-427,857) là thuốc ức chế R5 đầu tiên và cũng là hứa hẹn nhất.

Do maraviroc chỉ ức chế các virus có R5 nên phản xác định ái tính thụ thể trước khi điều trị maraviroc.

Các nghiên cứu cho tới nay đều cho thấy thuốc có tính dung nạp rất tốt. Từ 4/2007, thuốc đã được cung cấp qua các chương trình tiếp cận mở rộng cho những bệnh nhân có tiền sử điều trị nhiều thuốc, mang virus R5 và chỉ còn rất ít lựa chọn điều trị.

**Tên thương mại:** Celsentri<sup>®</sup>, Selzentry<sup>®</sup>.

Viên nén 150 mg và 300 mg.

**Nhóm thuốc:** CCR5 inhibitor.

**Nhà sản xuất:** Pfizer.

**Chỉ định:** bệnh nhân có tiền sử điều trị nhiều thuốc, mang chủng virus ái CCR5..

**Liều dùng:** 300 mg ngày 2 lần, trước hoặc sau ăn.

Chỉnh liều khi dùng cùng các thuốc sau:

<b>Thuốc</b>	<b>Liều maraviroc (khuyến cáo)</b>
Protease inhibitor (trừ: Tipranavir)	2 x 150 mg
Itraconazole, Ketoconazole	2 x 150 mg
Clarithromycin, Telithromycin	2 x 150 mg
Efavirenz	2 x 600 mg
Rifampin, Rifabutin	2 x 600 mg

**Tương tác thuốc:** khi phối hợp với các PI như lopinavir, saquinavir hay atazanavir, phải giảm liều maraviroc một nửa; có thể phải tăng khi phối hợp efavirenz (Abel 2005). Tương tác với tipranavir có vẻ không có ý nghĩa (Abel 2006).

**Giảm nửa liều** khi phối hợp với PIs (trừ tipranavir), ketoconazole, itraconazole.

**Tăng đôi liều** khi phối hợp efavirenz, rifampin, carbamazepine, phenobarbital và phenytoin.

Chống chỉ định dùng cùng INH (độc gan).

**Tác dụng phụ:** dung nạp tốt, hiếm khi có đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, đau cơ. Chưa có dữ liệu về tác dụng lâu dài.

## Tài liệu tham khảo

1. Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPHT 2005, Quebec.
2. Abel S, Taylor-Worth R, Ridgway C, Weissgerber G, Kraft M. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetics of maraviroc (UK427,857) in healthy volunteers. Abstract 77, 7th IWCPHT 2006, Lissabon, Portugal.
3. Castagna A, Biswas P, Beretta A, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors : from discovery of biological mechanisms to drug development. *Drugs* 2005; 65: 879-904. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15892586>
4. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 9-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15647694>
5. Dorr P, Westby M, Dobbs S, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4721-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16251317>
6. Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005; 11: 1170-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=16205738>
7. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, Ridgway C, McHale M, van der Ryst E, Mayer H. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada. *CROI 2007*; Abstract 104bLB
8. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, Clotet, Fätkenheuer G, Clumeck N, Turner K, Goodrich JM. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1:24-week results of a phase 2b exploratory trial. Abstract THLB0215, 16th IAS 2006, Toronto, Canada.
9. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, Tawadrous M, Sullivan J, Mayer H, van der Ryst E. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. *CROI 2007*; Abstract 104aLB
10. Rosario MC, Poland B, Sullivan J, Westby M, van der Ryst E. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model to optimize the phase IIa development program of maraviroc. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 183-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16639345>
11. Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006; 80: 4909-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16641282>

**Mavid™** xem Clarithromycin

**Mycobutin™** xem Rifabutin

## ***Nelfinavir***

Nelfinavir là một PI dung nạp tốt, nhưng hiệu lực thấp hơn so với các boosted PI và các NNRTI. Vấn đề chính là tác dụng phụ ỉa chảy và số viên nhiều. Cách dùng đã đơn giản hơn khi có dạng viên 625 mg (liều 2 viên nang ngày 2 lần)

**Tên thương mại:** Viracept™, viết tắt NFV

Viên nén bao phim 250 mg (N2: 270); 50 mg/g bột uống (N1: 144 g). Viên nén bao phim 625 mg, không lưu hành ở châu Âu.

**Nhóm thuốc:** PI

**Nhà sản xuất:** Hoffmann-La Roche, Pfizer

**Chỉ định:** nhiễm

**Liều uống:** 1250 mg ngày 2 lần hoặc 750 mg tid cùng bữa ăn. Tăng cường ritonavir không có tác dụng gì.

**Tác dụng phụ:** ỉa chảy! Có thể sôi bụng và buồn nôn. Rối loạn phân bố mỡ, rối loạn mỡ máu, giảm dung nạp glucose.

**Cảnh báo:** chống chỉ định dùng cùng rifampin, viên uống tránh thai, astemizole, terfenadine, cisapride, triazolam, ergotamines, simvastatin, lovastatin, và St. John's wort.

Khi phối hợp rifabutin: 150 mg rifabutin mỗi ngày và tăng liều nelfinavir lên 1,250 mg ngày 2 lần hoặc 1,000 mg tid.

Methadone: có thể phải tăng liều.

Sildenafil: tối đa 25 mg/48 h.

Có thể kiểm soát ỉa chảy bằng loperamide (tối đa 16 mg/ngày).

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=118>

**Tài liệu tham khảo**

1. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. AIDS 2005; 19: 1807-18. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16227788>
2. Grossman Z, Paxinos EE, Averbuch D, et al. Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2159-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155216>
3. Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 643-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15673746>
4. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS 2005; 19: 795-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15867493>
5. Walsmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=12087139>

**Neupogen™** xem G-CSF

## **Nevirapine**

Nevirapine là một NNRTI hay được kê dùng, cũng có tác dụng tốt trong phòng lây truyền mẹ con. Cũng như mọi NNRTI, chỉ cần 1 đợt biến đổi có thể gây kháng thuốc. Có tính dung nạp tốt (ảnh hưởng rất ít lên mỡ máu!), vấn đề chính là độc gan trong những tháng đầu điều trị (xem dưới). Cần tăng liều dần dần.

**Tên thương mại:** Viramune™, viết tắt NVP

Viên nén 200 mg, huyền dịch 10 mg/ml

**Nhóm thuốc:** NNRTI

**Nhà sản xuất:** Boehringer Ingelheim

**Chỉ định:** nhiễm HIV. Theo FDA, bệnh nhân có tình trạng miễn dịch tốt (nữ CD4 trên 250, nam CD4 trên 400) không nên dùng nevirapine trong phác đồ bậc 1 do nguy cơ độc gan tăng lên.

**Liều uống:** 1 viên nén ngày 2 lần có hoặc không kèm bữa ăn. Luôn có giai đoạn dẫn liều! Thời gian dẫn liều (1 viên nén/ngày trong 2 tuần) làm giảm tỷ lệ phát ban. Nếu dùng lại thuốc sau một thời gian ngừng, không cần thiết phải dẫn liều lại nếu thuốc đã được dung nạp tốt.

**Tác dụng phụ:** độc gan và phát ban. Ít gặp: sốt, buồn nôn, ngứa gà, đau đầu, đau cơ. Các tác dụng phụ này có thể xảy ra kèm hoặc không kèm độc gan và/hoặc phát ban. Tăng  $\gamma$ GT luôn xảy ra.

Để phát hiện độc gan (có thể tới 15%, định nghĩa bằng tăng transaminase ít nhất 3 lần so với mức cận trên bình thường), cần theo dõi chức năng gan mỗi 2 tuần trong 2 tháng đầu. Sau đó, xét nghiệm hàng tháng, do trên một nửa số đợt nhiễm độc gan xảy ra trong quý đầu của điều trị. Trong những ca đó, cần ngừng điều trị cho tới khi chức năng gan trở về bình thường. Bắt đầu điều trị lại bằng 200 mg mỗi ngày. Có thể tăng lên 200 mg ngày 2 lần sau một thời gian dài theo dõi. Nếu men gan tăng lại, cần ngừng vô thời hạn. Hướng dẫn cụ thể có trên: <http://hiv.net/link.php?id=120>. Nguy cơ tăng lên khi tình trạng miễn dịch tốt (phụ nữ > 250 CD4 / $\mu$ l: 12 lần ; nam giới > 400 CD4 / $\mu$ l: 5 lần).

Phát ban thường ngứa và hay xảy ra trong 6 tuần đầu, và có thể điều trị bằng kháng histamine nếu không có tổn thương niêm mạc và nếu transaminase bình thường. Các thuốc bôi tại chỗ có thể giảm ngứa. Phải ngừng nevirapine nếu phát ban nặng; trong những ca đó, có thể dùng steroid (ví dụ prednisolone 1 mg/kg trong 3-5 ngày). Cũng phải dùng nevirapine nếu có các triệu chứng toàn thân (sốt, viêm kết mạc, đau cơ, đau khớp, mệt mỏi). Nếu phát ban xảy ra



trong 2 tuần đầu, không nên tăng liều cho tới khi ban thoái lui hoàn toàn. Điều trị dự phòng bằng steroid hoặc kháng histamine là không nên.

**Cảnh báo:** thận trọng khi suy gan(theo dõi nồng độ vì mục đích trị liệu - TDM).

Chống chỉ định dùng cùng rifampin, ketoconazole, St. John's wort và viên uống tránh thai.

Dẫn chất Azole: fluconazole nên dùng để điều trị nấm.

Chỉnh liều nếu phối hợp với

- Lopinavir: có lẽ nên tăng Kaletra™ (đo nồng độ huyết tương!)
- Indinavir: tăng liều indinavir lên 1,000 mg tid.
- Methadone: nếu có hội chứng cai, cần tăng liều.

Nevirapine có ưu thế khi dùng lâu dài. Đặc biệt, mỡ máu không bị ảnh hưởng.  $\gamma$ GT luôn tăng nếu điều trị kéo dài. Mức  $\gamma$ GT tới 150 U/l có thể dung nạp được. Không nên dùng nevirapine trong trường hợp dự phòng sau phơi nhiễm.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=121>

### Tài liệu tham khảo

1. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S8-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562853>
2. Chi BH, Wang L, Read JS, et al. Timing of maternal and neonatal dosing of nevirapine and the risk of mother-to-child transmission of HIV-1: HIVNET 024. AIDS 2005; 19: 1857-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16227794>
3. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. Clin Infect Dis 2001; 33. <http://amedeo.com/lit.php?id=11568856>
4. De Maat MM, Ter Heine R, Van Gorp EC, et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-14. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523278>
5. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16: 290-1. <http://amedeo.com/lit.php?id=11807315>
6. Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. J Infect Dis 2005; 192: 16-23. <http://amedeo.com/lit.php?id=15942889>
7. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med 2004; 351: 217-28. <http://amedeo.com/lit.php?id=15247338>
8. Martinez E, Blanco JL, Armaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 1261-1268. <http://amedeo.com/lit.php?id=11426070>
9. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2005; 191: 825-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15717255>
10. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=15094269>

11. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740193>

**Norvir™** xem Ritonavir

**Pegasys™** xem Interferon

**PegIntron™** xem Interferon

**Pentacarinat™** xem Pentamidine

### ***Pentamidine***

**Tên thương mại:** Pentacarinat™ 300 mg dạng ống

**Nhóm thuốc:** kháng sinh

**Nhà sản xuất:** Aventis, GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng thứ phát PCP nếu cotrimoxazole bị chống chỉ định (quá mẫn, kháng thuốc).

**Liều dùng:** điều trị: 200-300 mg Pentacarinat™ truyền tĩnh mạch trong 5 ngày (4 mg/kg), sau đó giảm liều một nửa. Đối với các ca nhẹ, có thể hít mỗi ngày 300 mg.

Khi suy thận và độ thanh thải creatinine từ 50-10 ml/phút: 4 mg/kg q 24-36 h; < 10 ml/phút: 4 mg/kg q 48 h.

Dự phòng: hít 300 mg 1-2 lần/tháng.

**Tác dụng phụ:** rất thường gặp khi truyền thuốc! Buồn nôn, nôn, thay đổi vị giác (metallic taste), độc thận (tăng creatinine trong tuần thứ 2 của điều trị) cho tới suy thận. Tăng hoặc hạ đường huyết (có lẽ sau vài tháng khi đã ngừng điều trị), hạ huyết áp, loạn nhịp tim, viêm tụy.

Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Hít thuốc có thể gây ho, hiếm khi gây cơn hen.

#### **Cảnh báo:**

**Dạng hít:** chống chỉ định đối với bệnh nhân hen và điều trị chẹn beta. Dạng hít có thể không hiệu quả với viêm phổi. Xem xét hít trước một thuốc giống beta ( $\beta$ -mimetic).

**Dạng truyền:** thận trọng trong suy gan và suy thận, tăng hoặc giảm huyết áp, tăng đường huyết, giảm 3 dòng. Luôn đảm bảo bù đủ dịch và điện giải. Không dùng đồng thời với các thuốc độc thận khác (ví dụ aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet). Bệnh nhân luôn được giữ ở tư thế nằm ngửa trước, trong và sau truyền (thận trọng: hạ huyết áp!). Cần truyền

chậm trong ít nhất 2 giờ! Theo dõi hàng ngày: BUN, creatinine, công thức máu, đường máu lúc đói, phân tích nước tiểu và điện giải máu, theo dõi hàng tuần bilirubin, phosphatase kiềm, transaminase.

### Tài liệu tham khảo

1. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Conde C, et al. Inhalatory pentamidine therapy and the duration of the QT interval in HIV-infected patients. Int J Cardiol 1997, 59: 285-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9183045>
2. Chan M, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Acute pulmonary effects of three nebulizers for administering aerosol pentamidine: comparison of Parineb to Fisonex and Respigard II. J Aerosol Med 1996, 9: 521-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=10163666>
3. Girgis I, Gualberti J, Langan L, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. Chest 1997, 112: 646-53. <http://amedeo.com/lit.php?id=9315796>
4. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in HIV-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. Clin Infect Dis 1997, 24: 854-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9142782>
5. Tabet SR, Krone MR, Hooton TM, Koutsky LA, Holmes KK. Bacterial infections in adult patients hospitalized with AIDS: case-control study of prophylactic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine. Int J STD AIDS 1997, 8: 563-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9292345>
6. Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. Pharmacotherapy 1996, 16: 1030-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8947975>
7. Wei CC, Paek LL, Chan CK. Effects of long-term aerosol pentamidine for Pneumocystis carinii prophylaxis on pulmonary function. Chest 1998, 114: 742-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9743160>

**Prezista™** xem Darunavir

**Proleukin™** xem Interleukin-2

### **Pyrimethamine**

**Tên thương mại:** Daraprim™

25 mg viên nén

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** dự phòng và điều trị toxoplasma não. Dự phòng PCP.

**Liều dùng:** điều trị toxoplasmosis: Daraprim™ 2 viên 25 mg ngày 2 lần (trong 3 ngày, sau đó giảm liều một nửa) **cộng với** Leucovorin™ 1 viên 15 mg mỗi 2 ngày **cộng với** sulfadiazine hoặc clindamycin.

Dự phòng PCP khi phối hợp với dapsone: Daraprim™ 2 viên 25 mg mỗi tuần **cộng với** Dapsone™ 1 viên 50 mg mỗi ngày **cộng với** Leucovorin™ 2 viên 15 mg mỗi tuần.

**Tác dụng phụ:** Ức chế tủy xương! Tác dụng phụ quan trọng nhất là thiếu máu. Giảm tiểu cầu và bạch cầu. Buồn nôn, co thắt bụng, nôn, ỉa chảy. Hiếm khi co giật, run hoặc thất điều.

**Cảnh báo:** pyrimethamine chống chỉ định khi thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic. Cần lưu ý ở bệnh nhân co giật, suy thận, hen hoặc thiếu G6PD. Mọi bệnh nhân điều trị pyrimethamine phải được bổ sung acid folic để giảm nguy cơ ức chế tủy xương. Theo dõi công thức máu hàng tuần trong thời gian đầu. )

**Thông tin sản phẩm ở UK:** <http://hiv.net/link.php?id=124>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Chene G, Morlat P, Leport C, et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Control Clin Trials* 1998, 19: 233-48. <http://amedeo.com/lit.php?id=9620807>
2. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* 2001, 15: 583-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11316995>
3. Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19: 89-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=10746493>
4. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21: 353-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=12072919>
5. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42: 1346-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9624473>

### **Raltegravir (MK-0518)**

Raltegravir là một integrase inhibitor, được tung ra thị trường năm 2007 thông qua chương trình tiếp cận mở rộng cho bệnh nhân mang virus kháng với ít nhất một trong các nhóm thuốc: NRTIs, NNRTIs và PIs. Thuốc dung nạp tốt, hứa hẹn có hiệu quả với cả bệnh nhân chưa từng điều trị lẫn bệnh nhân đã điều trị nhiều thuốc. Chưa có kinh nghiệm điều trị lâu dài.

**Tên biệt dược:** Isentress®; **Viết tắt.:** RGV

**Nhóm thuốc:** Integrase inhibitor

**Nhà sản xuất:** Merck

**Liều dùng:** các nghiên cứu pha III đang sử dụng MK-0518 với liều 400 mg 2 lần/ngày in a twice daily dose of 400 mg. Tăng cường bằng ritonavir không có hiệu quả.

**Tác dụng phụ:** nói chung dung nạp tốt, hiếm thấy buồn nôn, chóng mặt, đau đầu. Chưa có dữ liệu lâu dài.

**Tương tác:** chưa rõ. Uống cùng thức ăn không ảnh hưởng tới MK-0518.

**Tài liệu tham khảo**

1. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDS 2006 ; 20 : 489-501. Abstract : <http://amedeo.com/lit.php?id=16839248>
2. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2006 ; 43 : 509-15. Abstract : <http://amedeo.com/lit.php?id=17133211>
3. Markowitz M et al. Potent antiviral effect of MK-0518, novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients. Sixteenth International AIDS Conference 2006, Toronto, abstract THLB0214.

**Rebetol™** xem Ribavirin

## **Ribavirin**

**Tên thương mại:** Copegus™, 200 mg viên nén bao phim. Rebetol™, 200 mg viên nang cứng hoặc dung dịch (40 mg/ml)

**Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** Roche (Copegus™), Schering Plough (Rebetol™)

**Chỉ định:** viêm gan C mạn, chỉ kết hợp với interferon

**Liều dùng:** liều hàng ngày 800 mg nếu cân nặng < 65 kg, 1000 mg nếu cân nặng 65-85 kg, 1200 mg nếu cân nặng > 85 kg. Liều hàng ngày nên được chia thành 2 lần. Ribavirin cần được uống cùng thức ăn. Thời gian điều trị cần phụ thuộc kiểu gan và các yếu tố khác. Liều thấp hơn có đáp ứng thấp hơn (xem dưới)!

**Tác dụng phụ:** tác dụng phụ quan trọng nhất là thiếu máu tan máu nhưng phục hồi được; các rối loạn tiêu hóa, đau đầu và mệt mỏi cũng có thể xảy ra. Hiếm khi gây toan lactic, viêm tụy khi phối hợp với NRTI.

**Cảnh báo:** ribavirin chống chỉ định khi có bệnh thận mãn nặng, suy thận, xơ gan mất bù và bệnh lý hemoglobin. Thuốc cũng chống chỉ định khi có thai và cần phải dùng các biện pháp tránh thai khi điều trị ribavirin vì thuốc có khả năng gây quái thai.

Giảm liều (600-800 mg/day) có thể cần thiết khi có thiếu máu (hemoglobin < 10 g/dl). Tuy nhiên, nên cân nhắc erythropoietin trước khi giảm liều vì có mối tương quan tuyến tính giữa liều ribavirin (mg/kg) với thành công của điều trị. Ngừng ribavirin có thể là cần thiết khi Hgb < 8.5 g/dl. Tránh điều trị cùng các thuốc ức chế tùy xương khác (AZT).

Ribavirin có thể gây toan lactic khi phối hợp với các NRTI khác! Quan trọng nhất là phải tránh ddI nhưng cũng cần thận trọng với d4T và các NRTI khác.

Trầm cảm do efavirenz có thể nặng hơn khi dùng cùng ribavirin.

Theo dõi công thức máu, AST, ALT, lipase hàng tuần trong thời gian đầu, sau đó hàng tháng.  
Đo nồng độ lactate nếu có các triệu chứng không đặc hiệu!

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: Copegus™: <http://hiv.net/link.php?id=197>, Rebetol™: <http://hiv.net/link.php?id=126>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 47-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16123681>
2. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1806-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16288408>
3. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13: 344-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12889452>
4. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282352>
5. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 1157-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16691067>
6. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63: 701-730. <http://amedeo.com/lit.php?id=12656650>
7. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27-36. <http://amedeo.com/lit.php?id=15316335>
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65. <http://amedeo.com/lit.php?id=11583749>
9. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15040545>
10. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15090831>
11. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3997-4008. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189072>
12. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15282351>

**Rescriptor™** xem Delavirdine

**Retrovir™** xem AZT

**Reyataz™** xem Atazanavir

## **Rifabutin**

**Tên thương mại:** Mycobutin™, Alfacid™

150 mg viên nang

**Nhóm thuốc:** kháng sinh, kìm khuẩn lao

**Nhà sản xuất:** Pharmacia và các công ty khác

**Chỉ định:** nhiễm Mycobacterium avium complex (MAC), luôn phối hợp với các thuốc khác (thường ethambutol và azithromycin). Cũng áp dụng điều trị lao khi không dùng được rifampicin.

**Liều dùng:** 300 mg rifabutin hàng ngày (+ azithromycin + ethambutol).

Suy thận: giảm liều 50 % khi độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút.

Chỉnh liều khi dùng cùng các thuốc kháng virus:

Thuốc	Khuyến cáo
Atazanavir/r* Darunavir/r*, Fosamprenavir/r*, Indinavir/r*, Lopinavir/r*, Saquinavir/r*, Tipranavir/r*	Rifabutin: 150 mg cách ngày hoặc tuần 3 lần (xem thông tin kê toa)
Nelfinavir	Nelfinavir 1,250 mg ngày 2 lần + rifabutin: 150 mg/ngày
Delavirdine	Rifabutin chống chỉ định
Efavirenz	Rifabutin: 450/ngày hoặc 600 mg tuần 3 lần
Nevirapine	Liều tiêu chuẩn

\* /r = tăng cường ritonavir

**Tác dụng phụ:** Buồn nôn, nôn, tăng men gan, vàng da. Viêm màng bồ đào khi liều hàng ngày > 300 mg và khi phối hợp clarithromycin hoặc fluconazole. Nước tiểu, da và các dịch tiết có màu đỏ (bệnh nhân cần được thông báo về hiện tượng này!)

**Cảnh báo:** chống chỉ định khi có tiền sử quá mẫn với rifabutin và rifampin; chống chỉ định khi giảm tiểu cầu và rối loạn chức năng gan nặng. Theo dõi công thức máu và men gan mỗi 2 tuần trong thời gian đầu, sau đó hàng tháng.

Nhiều tương tác thuốc: rifabutin có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc sau: giảm đau, chống đông, corticosteroids, cyclosporine, digitalis (trừ digoxin), dapsone, thuốc uống chữa tiểu đường, thuốc uống tránh thai, giảm đau narcotic, phenytoin và quinidine.

Erythromycin, ketoconazole, itraconazole, fluconazole và clarithromycin có thể là tăng nồng độ rifabutin.

Thuốc kháng acid phải uống sau rifabutin ít nhất 3 giờ.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=129>

## Tài liệu tham khảo

1. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2000, 181: 1289-97. <http://amedeo.com/lit.php?id=10762562>
2. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated mycobacterium avium complex disease. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=14557969>
3. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000, 49: 185-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=11795500>
4. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002, 162: 985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
5. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1572-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=11302832>
6. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2000, 30: 779-83. <http://amedeo.com/lit.php?id=10816148>

## **Rifampin (hoặc rifampicin)**

**Tên thương mại:** nhiều loại

Viên nén 150 mg, 300 mg, 450 mg hay 600 mg

Dung dịch 100 mg/ml

Ống 300 mg và 600 mg

**Nhóm thuốc:** kim khuẩn lao

**Chỉ định:** lao. Chỉ điều trị phổi hợp.

**Liều dùng:** 600 mg mỗi ngày (cân nặng > 50 kg) hoặc 450 mg (cân nặng < 50 kg). Tốt nhất là uống buổi sáng lúc đói!

**Tác dụng phụ:** viêm gan nhiễm độc (tới 20%), thay đổi về mật. Nước tiểu và các dịch khác có màu đỏ (thông báo cho bệnh nhân!). Kính áp tròng có thể bị đỏ vĩnh viễn. Dị ứng cũng hay gặp. Các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

**Cảnh báo:** thận trọng ở bệnh nhân có bệnh gan. Ngừng thuốc khi ALT > 100 U/l hoặc khi tăng bilirubin (khi dùng lại cần thận trọng, tăng liều từ từ sau khi các chỉ số về bình thường), và ở bệnh nhân ỉa chảy kéo dài mức độ nặng (viêm ruột giả mạc!)

Nếu được cần tránh phối hợp rifampin với NNRTI hoặc PI.

Rifampin tăng quá trình chuyển hóa của nhiều thuốc, làm giảm hiệu lực của chúng nếu dùng đồng thời. Các thuốc này bao gồm atovaquone, warfarin, barbiturates, benzodiazepines, beta-



blockers, clarithromycin, thuốc tránh thai, steroids, thuốc uống điều trị tiểu đường, cyclosporine, dapsone, digitalis, doxycycline, erythromycin, haloperidol, ketoconazole, methadone, phenytoin, theophylline, trimethoprim, verapamil. Phối hợp ketoconazole hoặc voriconazole là chống chỉ định.

Thuốc kháng acid, opiate và kháng phó giao cảm làm giảm hoạt tính sinh học của rifampin khi uống cùng. Để tránh tương tác, cần uống rifampin trước các thuốc đó vài giờ.

Không dùng khi có thai.

Cần theo dõi công thức máu và chức năng gan mỗi 2 tuần.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002; 162:985-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=11996607>
2. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? Clin Infect Dis 2004; 39: 561-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15356822>
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced HIV disease. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4473-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=15504887>
4. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999, 340:367-73.
5. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 426-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=14727216>
6. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1553-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=15105105>
7. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. Clin Infect Dis 2005; 41: 83-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=15937767>
8. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. PG - 450-3 J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 450-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=11744833>

### **Ritonavir**

Do các tác dụng phụ đường tiêu hóa, liều điều trị của ritonavir không còn được sử dụng nữa. Khi ở liều thấp, ritonavir được dùng để tăng cường và dung nạp tốt hơn. Rất nhiều tương tác thuốc.

**Tên thương mại:** Norvir™, có trong cả Kaletra™ (xem lopinavir)

100 mg dạng viên nang mềm

80 mg/ml dạng dung dịch

**Nhóm thuốc:** PI

**Nhà sản xuất:** Abbott

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** rất hiếm dùng ritonavir là PI duy nhất với liều 600 mg ngày 2 lần (tăng liều như sau: 300 mg ngày 2 lần trong ngày 1-2, 400 mg ngày 2 lần trong ngày 3-5, 500 mg ngày 2 lần trong ngày 6-13). Trong các trường hợp còn lại, ritonavir được sử dụng để tăng cường các PI khác. Liều phối hợp là:

- Atazanavir (300 mg Reyataz™ ngày 1 lần): 100 mg ritonavir ngày 1 lần.
- Darunavir (600 mg Prezista™ ngày 2 lần): 100 mg ritonavir ngày 2 lần.
- Fosamprenavir (700 mg Telzir™ ngày 2 lần): 100 mg ritonavir ngày 2 lần, hoặc 200 mg ngày 1 lần + 1,400 mg fosamprenavir ngày 1 lần (chỉ dùng cho bệnh nhân chưa từng điều trị và chỉ dùng ở Hoa Kỳ).
- Indinavir (800 mg Crixivan™ ngày 2 lần): 100 mg ritonavir ngày 2 lần, hoặc có thể 400 mg ritonavir ngày 2 lần + 400 mg indinavir ngày 2 lần.
- Lopinavir (Kaletra™): phối hợp cố định, xem lopinavir.
- Saquinavir (1,000 mg Invirase™ ngày 2 lần): 100 mg ritonavir ngày 2 lần.
- Tipranavir (Aptivus™) + 200 mg ritonavir ngày 2 lần.

**Tác dụng phụ:** phụ thuộc liều dùng: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, dị cảm quanh miệng và các cảm giác kiểu điện giật ở chân và tay. Tăng transaminase và  $\gamma$ GT, thường gây rối loạn mỡ máu, giảm dung nạp glucose và hiếm khi gây tiểu đường. Rối loạn phân bố mỡ.

**Cảnh báo:** thậm chí liều nhỏ ritonavir khi phối hợp các PI khác cũng có nhiều tương tác thuốc. Chống chỉ định các thuốc sau: rifampin, amiodarone, astemizole, bepridil, terfenadine, encainide, flecainide, cisapride, triazolam, ergotamine, simvastatin, lovastatin, quinidine, và St. John's wort. Sildenafil cũng nên tránh.

Thận trọng và có thể phải đo nồng độ huyết tương của ritonavir và các thuốc sau nếu dùng đồng thời: methadone, ức chế miễn dịch (cyclosporine, tacrolimus), kháng sinh macrolide (erythromycin, clarithromycin), steroids, chẹn calci, chống trầm cảm 3 vòng, các thuốc chống trầm cảm khác (fluoxetine, paroxetine, sertraline), chống loạn thần (haloperidol, risperidone, thioridazine), thuốc kháng nấm (ketoconazole, itraconazole), carbamazepine, tolbutamide, rifabutin, theophylline, và warfarin.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=31>

## Tài liệu tham khảo

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998; 351:543-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>
2. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease Inhibitor combination therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: 1585-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=12802760>
3. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of Inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=9056009>
4. Pardo Rey C, Yebra M, Borrillo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942422>

**Roferon** xem Interferon

## Saquinavir

Saquinavir là PI đầu tiên được cấp phép điều trị HIV năm 1995. Thuốc dung nạp tốt, ngoại trừ một số tác dụng phụ tiêu hóa. Hiện nay nó chỉ được dùng cùng ritonavir. Khi dạng viên 500 mg ra đời, số viên hàng ngày đã được giảm đi.

**Tên thương mại:** Invirase 500™, viết tắt SQV.

Viên nén bao film. Các dạng viên nang mềm (200 mg Fortovase™) viên nang cứng (200 mg Invirase™) đã được rút khỏi thị trường.

**Nhóm thuốc:** PI

**Nhà sản xuất:** Hoffmann-La Roche

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** phối hợp với ritonavir: 1,000 mg saquinavir ngày 2 lần + 100 mg ritonavir ngày 2 lần.

**Tác dụng phụ:** Nói chung dung nạp tốt. Tác dụng phụ chủ yếu là hệ tiêu hóa với biểu hiện ỉa chảy, buồn nôn, khó chịu ở bụng, sôi bụng. Hiếm khi có tăng transaminase hoặc  $\gamma$ GT, đau đầu. Cũng như các PI khác, nếu điều trị dài hạn có thể gây rối loạn phân bố mỡ, rối loạn mỡ máu và giảm dung nạp đường.

**Cảnh báo:** chống chỉ định uống cùng rifampin, astemizole, terfenadine, cisapride, triazolam, ergotamine, simvastatin, lovastatin, và St. John's wort.

Nếu saquinavir không phối hợp với các PI khác thì nó phải uống lúc no.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=132>

## Tài liệu tham khảo

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=10202827>
2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10357371>
3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. <http://amedeo.com/lit.php?id=9677159>
4. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, et al. A randomized trial comparing initial HAART regimens of nelfinavir/nevirapine and ritonavir/saquinavir in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Antivir Ther 2003; 8: 595-602. <http://amedeo.com/lit.php?id=14760893>
5. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853756>
6. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 234-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740713>
7. Plosker G, Scott L. Saquinavir: A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003; 63: 1299-1324. <http://amedeo.com/lit.php?id=12790697>
8. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.
9. Trout H, Mentre F, Panhard X, Kodjo A, Escaut L, Pernet P et al. Enhanced saquinavir exposure in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with diarrhea and/or wasting syndrome. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 538-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=14742207>

**Sempera™** xem Itraconazole

**Sobelin™** xem Clindamycin

**Stavudine** xem d4T

## **Sulfadiazine**

**Nhóm thuốc:** kháng sinh sulfonamide

**Chỉ định:** điều trị và dự phòng toxoplasma não, chỉ phối hợp với pyrimethamine.

**Liều dùng:** điều trị 2-3 viên nén 500 mg qid (liều hàng ngày 4-6 g). Để dự phòng, giảm liều một nửa (500 mg qid)!

Suy thận: độ thanh thải creatinine 10-50 ml/phút giảm liều một nửa, nếu dưới 10 ml/phút: liều 1/3.

**Tác dụng phụ:** rất hay gặp dị ứng, biểu hiện bằng ngứa, sốt và mày đay, khiến điều trị bị hạn chế. Hiếm: hội chứng Stevens-Johnson. Các biểu hiện tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Các biểu hiện thận: suy thận, đái tinh thể, sỏi thận (tới 7%). Thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu. Tăng men gan.

**Cảnh báo:** sulfadiazine chống chỉ định khi dị ứng sulfonamide và thuốc tiểu đường sulfonylurea, lợi tiểu acetazolamide hoặc thiazide; thiếu G6PD, suy thận và bệnh gan nặng, suy gan (ví dụ viêm gan cấp) và trong khi có thai và cho con bú.

Sulfadiazine có thể làm tăng nồng độ của sulfonyl urea (thuốc uống điều trị tiểu đường), thuốc chống đông, diphenylhydantoin.

Uống cùng thuốc kháng acid dạ dày làm giảm hấp thu sulfadiazine (uống cách nhau 1-2 giờ). Đảm bảo uống đủ nước (ít nhất 2l/ngày).

Theo dõi công thức máu, ALT, creatinine, và BUN hàng tuần trong thời gian đầu.

Theo dõi nước tiểu! Nếu có tinh thể trong nước tiểu: kiểm hóa nước tiểu.

### Tài liệu tham khảo

1. Caumes E, Bocquet H, Guernonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 1995, 21: 656-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527561>
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=11941551>
3. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116: 33-43. <http://amedeo.com/lit.php?id=1727093>
4. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22: 268-75. <http://amedeo.com/lit.php?id=8838183>
5. Molina JM, Belenfant X, Doco-Lecompte T, et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. AIDS 1991, 5: 587-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1863412>
6. Podzamczar D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995, 123: 175-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=7598298>

**Stocrin™** xem Efavirenz

**Sustiva™** xem Efavirenz

### **T-20 (Enfuvirtide)**

T-20 là một thuốc ngăn cản virus xâm nhập, được cấp phép để điều trị cứu cánh. T-20 phải tiêm dưới da ngày 2 lần, ngoài các phản ứng tại chỗ tiêm, nói chung thuốc dung nạp tốt.

**Tên thương mại:** Fuzeon™

90 mg/ml bột và dung môi. Mỗi chai chứa 108 mg T-20. 1 ml dung dịch sau pha chứa 90 mg T-20.

**Nhóm thuốc:** ức chế hòa màng

**Nhà sản xuất:** Hoffmann-La Roche

**Chỉ định:** điều trị bệnh nhân nhiễm HIV-1 có virus vẫn nhân bản cho dù đang dùng HAART.

**Liều dùng:** 90 mg tiêm dưới da ngày 2 lần.

**Tác dụng phụ:** nói chung dung nạp tốt. Tuy nhiên hầu hết bệnh nhân có các phản ứng tại chỗ tiêm: đỏ, viêm, sưng, phát ban. Trong các nghiên cứu cung cấp dữ liệu cho quá trình cấp phép, khoảng 10% số bệnh nhân cần phải dùng thuốc giảm đau ngắt quãng hoặc hoạt động hàng ngày của họ bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân điều trị T-20 có nguy cơ mắc viêm phổi vi khuẩn tăng. Do đó, cần lưu ý đặc biệt ở những bệnh nhân vốn đã có các yếu tố nguy cơ viêm phổi (CD4 thấp, VL cao, tiêm chích, nghiện thuốc lá, tiền sử bệnh phổi).

Phản ứng quá mẫn với phát ban, sốt, buồn nôn, rét run, tụt huyết áp hoặc tăng transaminase là rất hiếm (< 1 %).

**Cảnh báo:** chưa rõ các tương tác thuốc.

Các nơi tiêm: cánh tay, hông và bụng. Thay đổi vị trí tiêm! Có lẽ ít kích thích hơn nếu tiêm ở lưng. Không tiêm vào nơi có dấu hiệu viêm từ các lần tiêm trước. Không tiêm vào vị trí các nốt ruồi, sẹo hoặc vùng da không lành lặn.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=225>

**Tài liệu tham khảo**

1. Ball RA, Kinchelov T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 826-31. <http://amedeo.com/lit.php?id=14576660>
2. Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel HIV type 1 fusion inhibitor. Clin Infect Dis 2003; 37: 1102-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=14523775>
3. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. AIDS 2004; 18: 1137-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15166529>
4. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. Drugs 2003; 63: 2755-66 <http://amedeo.com/lit.php?id=14664654>
5. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2004; 24: 198-211. <http://amedeo.com/lit.php?id=14998221>
6. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant hiv infection in north and south america. N Engl J Med 2003; 348:2175-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=12637625>
7. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348: 2186-95. <http://amedeo.com/lit.php?id=12773645>
8. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable Efficacy of Enfuvirtide Over 48 Weeks in heavily treatment-experienced hiv-1-infected patients in the t-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical Trials. J AIDS 2005; 40: 404-412. <http://amedeo.com/lit.php?id=16280694>
9. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 69-77. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15851916>

10. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-Infected Adults Over 48 Weeks. J AIDS 2005; 40: 413-421. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16280695>
11. Stocker H, Kloft C, Plock N, et al. Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 667-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16436725>
12. Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. AIDS 2006; 20: 397-404. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16439873>

## **Tenofovir**

Tenofovir DF là tiền chất của tenofovir dạng nucleotide không vòng, và có đặc tính sinh học khi uống rất tốt. Tenofovir dung nạp tốt và ít gây độc ty thể. Tuy nhiên, cần lưu ý độc tính thận và tương tác thuốc (đặc biệt là với ddI và atazanavir!). Tác dụng tốt với viêm gan B.

**Tên thương mại:** Viread™. Viết tắt: TDF

Viên nén bao film 300 mg tenofovir disoproxilfumarate hoặc 245 mg tenofovir disoproxil.

Trong viên phối hợp với emtricitabin: Truvada™ (xem Emtricitabin), trong viên Atripla™ phối hợp với tenofovir và emtricitabin (xem thêm efavirenz)

**Nhóm thuốc:** NNRTI

**Nhà sản xuất:** Gilead

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 300 mg mỗi ngày, uống lúc no. Chính liều:

Viread™, chính liều khi suy thận

	Độ thanh thải creatinine (ml/min)		Bệnh nhân chạy thận
	30 - 49	10 - 29	
Khoảng cách liều khuyến cáo	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72 - 96 giờ	Mỗi 7 ngày, sau khi chạy thận*

\* Xem thông tin kê toa để biết thêm chi tiết

**Tác dụng phụ:** nói chung dung nạp tốt. Tuy nhiên, có nguy cơ gây độc thận. Trong phần lớn các trường hợp, chỉ có rối loạn nhẹ chức năng thận. Các tác dụng phụ nặng trên thận là hiếm (suy thận, hội chứng Fanconi, đái tháo đường thận). Bệnh nhân có bệnh thận không nên uống tenofovir hoặc phải giảm liều (xem trên). Làm xét nghiệm độ thanh thải creatinine và phosphate huyết thanh trước khi điều trị tenofovir và mỗi 4 tuần trong năm đầu, sau đó mỗi 3 tháng. Cần xét nghiệm thường xuyên hơn nếu có rối loạn chức năng thận (hiện tại hoặc trong tiền sử) hoặc suy thận.

Hiện chưa rõ liệu điều trị tenofovir lâu dài có gây rat hay đổi mật độ xương hay không (thấy ở các nghiên cứu trên động vật).

**Cảnh báo:** khi phosphate huyết thanh < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinine < 50 ml/min: kiểm tra chức năng thận sau 1 tuần. Kiểm tra luôn đường máu và kali máu, cũng như đường niệu. Ngừng điều trị khi độ thanh thải creatinine < 50 ml/min hoặc phosphate huyết thanh < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Độ thanh thải creatinine theo ml/min được tính như sau:

Nữ:  $(1.04 \times (140 - \text{tuổi}) \times \text{kg}) / \text{creatinine } (\mu\text{mol/l})$

Nam:  $(1.23 \times (140 - \text{tuổi}) \times \text{kg}) / \text{creatinine } (\mu\text{mol/l})$

Sử dụng đồng thời tenofovir và các thuốc được thải qua ống thận có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của cả 2 thuốc: cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir

Thận trọng khi dùng cùng với ddI: dùng phối hợp 2 thuốc làm tăng Cmax và AUC của ddI thêm tương ứng 28% và 44%. Nên tránh phối hợp đó và nếu phải phối hợp cần giảm liều ddI xuống 250 mg. Atazanavir và lopinavir làm tăng nồng độ tenofovir. Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir (luôn phải tăng cường bằng 100 mg ritonavir).

Các nghiên cứu có đối chứng lớn về sử dụng tenofovir trong thai kỳ hiện chưa hoàn thành.

### **Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=134>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: triple combination tablet. Drugs 2006; 66: 1501-12 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16906786>
3. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: 944-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=13130407>
4. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201. <http://amedeo.com/lit.php?id=15249568>
5. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354: 251-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
6. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS 2004; 18: 1074-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15096814>
7. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. AIDS 2006; 20: 1407-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16791015>
8. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS 2005; 19: 93-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15627039>



9. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12684925>
10. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35: 269-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=15076241>
11. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis b in HIV/hepatitis b virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. J Infect Dis 2002; 186: 1844-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=12447773>
12. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003; 37: e41-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=12884188>
13. Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated hiv-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. Clin Infect Dis 2006; 42: 145-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16323105>
14. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2091-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=15155205>

## **Tipranavir**

Tipranavir là PI không peptide đầu tiên, ưu việt hơn hẳn các PI tăng cường khác trong 2 nghiên cứu lớn trên các bệnh nhân đã điều trị nhiều loại PI. Đây là một thuốc cứu cánh quan trọng, gây độc gan mức độ trung bình, luôn phải tăng cường bằng ritonavir.

**Tên thương mại:** Aptivus™. Viết tắt: TPV

250 mg viên nang

**Nhóm thuốc:** non-peptide protease Inhibitor (NPPI)

**Nhà sản xuất:** Boehringer Ingelheim

**Chỉ định:** bệnh nhân nhiễm HIV đã điều trị nhiều loại thuốc hoặc có nhiều đột biến kháng PI.

**Liều uống:** 500 mg ngày 2 lần tipranavir + 200 mg ngày 2 lần ritonavir

**Tác dụng phụ:** chủ yếu là tác dụng phụ đường tiêu hóa: ỉa chảy và buồn nôn.

Tăng transaminase (đôi khi nặng) thấy ở ít nhất 6 % bệnh nhân, nhưng viêm gan lâm sàng và suy gan là hiếm. Rối loạn mỡ máu (20 %) hay gặp hơn so với các PI khác. Hiếm: phát ban (mày đay hoặc dát sần).

**Tương tác thuốc:** phối hợp tipranavir và ritonavir ức chế hoạt động của CYP3A và kích thích p-glycoprotein. Do đó, các thuốc chuyển hóa qua CYP3A sẽ bị tăng nồng độ (xem bảng dưới). Các thông tin thêm về sản phẩm thuốc này ở Hoa Kỳ có thể xem ở <http://hiv.net/link.php?id=256>

## Các thuốc chống chỉ định dùng cùng tipranavir

Chống loạn nhịp	Amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone, quinidine
Kháng histamine	Astemizole, terfenadine
Dẫn chất ergotamine	(Dihydro)-ergotamine, (methyl)-ergonovine
Prokinetics	Cisapride
Thuốc chống loạn thần	Pimozide
An thần/gây ngủ	Midazolam, triazolam

Tipranavir làm giảm nồng độ huyết thanh của lopinavir, saquinavir và amprenavir, do đó không khuyến cáo phác đồ kết hợp các thuốc đó.

Fluconazole và clarithromycin làm tăng nồng độ tipranavir. Theo dõi chặt nếu dùng kết hợp.

Thuốc kháng acid giảm nồng độ tipranavir 30 %: chỉnh liều.

Rifampicin giảm nồng độ tipranavir 80 %: tránh.

TPV/r tăng nồng độ của atorvastatin, do đó cần bắt đầu với liều thấp nhất của atorvastatin, hoặc tốt hơn cả là thay thuốc khác.

Áp dụng tương tự cho rifabutin. Kết quả là phải uống rifabutin 150 mg mỗi 2 ngày hoặc tuần 3 lần.

Tipranavir làm giảm nồng độ abacavir và retrovir từ 35-40%. Về lý thuyết thì phải tăng liều abacavir và retrovir, nhưng chưa có khuyến cáo nào.

ddl nên uống cách tipranavir 2 giờ.

**Cảnh báo:** chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan (Child-Pugh B và C). Thận trọng với bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính. Xét nghiệm các chỉ số men gan (hàng tháng trong thời gian đầu mới điều trị), cholesterol và triglyceride trước và trong khi điều trị.

Phụ nữ dùng thuốc tránh thai có estrogen có nguy cơ phát ban cao hơn.

### Nguồn thông tin trên internet:

US: <http://hiv.net/link.php?id=256>

### Tài liệu tham khảo

1. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDDTHI 2006, Glasgow.
2. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006, 368:466-475. <http://amedeo.com/lit.php?id=16890833>

3. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=10997398>
4. Plosker G, Figgitt D. Tipranavir. Drugs 2003; 63: 1611-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=12887268>
5. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S91-4. <http://amedeo.com/lit.php?id=14562864>

## **Trizivir™**

Dạng phối hợp của AZT+3TC+abacavir về mặt virus học là không hiệu lực bằng phối hợp nhiều nhóm thuốc và chỉ là lựa chọn cho các bệnh nhân có vấn đề về dung nạp hoặc khi cần điều trị các thuốc khác (thuốc điều trị lao) với khả năng tương tác nhiều. Nhược điểm nữa là gây độc ty thể, quá mẫn abacavir, không thể uống ngày 1 lần.

**Tên thương mại:** Trizivir

Viên nén bao film chứa 150 mg 3TC và 300 mg AZT và 300 mg abacavir.

**Nhóm thuốc:** NRTI

**Nhà sản xuất:** GlaxoSmithKline

**Chỉ định:** nhiễm HIV

**Liều uống:** 1 viên nén ngày 2 lần. Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút), cần thay bằng từng thuốc riêng biệt để có thể chỉnh liều 3TC và AZT.

**Tác dụng phụ:** phần lớn là tác dụng phụ tiêu hóa, xem từng thuốc cụ thể. Quá mẫn abacavir (xem abacavir!) Có thể có tác dụng gây độc ty thể.

**Cảnh báo:** lưu ý phản ứng quá mẫn (xem abacavir). Xem từng thuốc cụ thể.

**Nguồn thông tin trên internet:** USA: <http://hiv.net/link.php?id=51>

## **Tài liệu tham khảo**

1. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2004, 350:1850-1861. <http://amedeo.com/lit.php?id=15115831>
2. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. Drugs 2003; 63: 1089-98. <http://amedeo.com/lit.php?id=12749741>
3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11797179>
4. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12001042>
5. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. <http://amedeo.com/lit.php?id=11231744>

## **Truvada™**

Truvada™ là viên phối hợp được dùng nhiều nhất, chứa tenofovir và emtricitabine. Dung nạp tốt. Dung nạp tốt nhưng phải theo dõi chức năng thận (xem tenofovir).

Viên nén bao film chứa 200 mg emtricitabine + 300 mg tenofovir disoproxil fumarate hoặc 245 mg tenofovir disoproxil.

**Nhóm thuốc:** NRTI.

**Nhà sản xuất:** Gilead

**Chỉ định:** nhiễm

**Liều uống:** 1 viên nén bao film mỗi ngày

Nếu độ thanh thải creatinine từ 30-49 ml/phút, giảm xuống 1 viên mỗi 2 ngày. Không nên dùng khi suy thận nặng hơn.

**Tác dụng phụ:** xem tenofovir

**Cảnh báo:** xem tenofovir.

Đối với bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, ngừng Truvada™ có thể gây bùng phát viêm gan. Trong các ca đó, theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm trong vài tháng.

Hấp thu Truvada™ không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=241>

### **Tài liệu tham khảo**

1. Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2004; 64: 2075-82 <http://amedeo.com/lit.php?id=15341498>
2. Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2005, 65:1427-48.
3. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006, 354:251-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=16421366>
4. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. Clin Infect Dis 2005, 40:1194-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15791522>

**Valcyte™** xem Valganciclovir

## **Valganciclovir**

Valganciclovir là thuốc điều trị CMV đầu tiên có hiệu lực tốt khi uống và đã lấn át các thuốc khác. Valganciclovir là một tiền chất của ganciclovir và có đặc điểm độc tính tương tự: giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm tiểu cầu.

**Tên thương mại:** Valcyte™

450 mg viên nén

**Nhóm thuốc:** kim hãm virus

**Nhà sản xuất:** Hoffmann-La Roche

**Chỉ định:** điều trị tấn công và duy trì viêm võng mạc do CMV.

**Liều dùng:** điều trị tấn công 900 mg ngày 2 lần trong 3 tuần (hoặc tới khi có sẹo tổn thương CMV), sau đó điều trị duy trì ức chế virus với liều 900 mg mỗi ngày.

Khi suy thận có thể dùng liều như sau:

CrCl (ml/min)	Tấn công	Duy trì
≥ 60	900 mg ngày 2 lần	900 mg mỗi ngày
40 – 59	450 mg ngày 2 lần	450 mg mỗi ngày
25 – 39	450 mg mỗi ngày	450 mg mỗi 48 h
10 – 24	450 mg mỗi 48 h	450 mg 2 lần/tuần

**Tác dụng phụ:** thường gây giảm bạch cầu, đôi khi giảm tiểu cầu, thiếu máu. Biểu hiện tiêu hóa như buồn nôn, nôn và ỉa chảy thường gặp hơn so với dạng ganciclovir truyền tĩnh mạch.

**Cảnh báo:** theo dõi công thức máu ít nhất 2-3 lần/tuần trong thời gian tấn công. Ngừng thuốc khi bạch cầu trung tính dưới 500/ $\mu$ l (G-CSF nếu cần!). Chống chỉ định nếu bạch cầu trung tính < 500/ $\mu$ l, tiểu cầu < 25,000/ $\mu$ l và đang hóa trị liệu. Thận trọng khi uống cùng ddI, do valganciclovir làm tăng liều ddI lên gấp đôi (tăng độc tính!).

Valganciclovir gây dị dạng nên bắt buộc phải dùng các biện pháp tránh thai.

Valganciclovir phải uống lúc no.

Thuốc rất đắt! Nên dùng khi đã có phục hồi miễn dịch (xem chương nhiễm trùng cơ hội).

**Nguồn thông tin trên internet:**

USA: <http://hiv.net/link.php?id=135>

**Tài liệu tham khảo**

1. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, et al. Rate of emergence of cytomegalovirus mutations in leukocytes of patients with AIDS who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Infect Dis 2001, 184:1598-1602. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740736>
2. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J AIDS 2002, 30: 392-400. <http://amedeo.com/lit.php?id=12138345>
3. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. NEJM 2002, 346: 1119-26. <http://amedeo.com/lit.php?id=11948271>

**Vfend™** xem Voriconazole

**Videx™** xem ddI

**Viracept™** xem Nelfinavir

**Viramune™** xem Nevirapine

**Viread™** xem Tenofovir

**Vistide™** xem Cidofovir

## **Voriconazole**

Voriconazole là một thuốc kháng nấm azole và là thuốc lựa chọn cho nấm aspergillus xâm lấn. Thuốc cũng có tác dụng với nấm Candida xâm lấn.

**Tên thương mại:** Vfend™

Viên nén 50 mg và 200 mg

Bột pha truyền 40 mg/ml

Chai truyền 200 mg

**Nhóm thuốc:** kháng nấm azole

**Nhà sản xuất:** Pfizer

**Chỉ định:** điều trị aspergillus xâm lấn; nhiễm Candida huyết ở bệnh nhân không giảm bạch cầu, nấm Candida xâm lấn nặng (bao gồm cả *C. krusei*); điều trị nhiễm nấm *Scedosporium* spp và *Fusarium* spp. mức độ nặng.

**Liều dùng:** Truyền: ngày đầu 6 mg/kg mỗi 12 giờ, sau đó 4 mg/kg mỗi 12 giờ.

Uống: ngày đầu 400 mg mỗi 12 giờ, sau đó 200 mg mỗi 12 giờ. Giảm nửa liều uống nếu bệnh nhân dưới 40 kg.

Hiệu quả và tính an toàn ở trẻ dưới 12 tuổi chưa được khẳng định.

**Tác dụng phụ:** thường gặp tăng transaminase, phát ban và giảm thị lực (các hình ảnh quá sáng, mờ, nhạy cảm ánh sáng hoặc thay đổi thị giác màu) xảy ra ở khoảng 30%, thường xuất hiện trong vòng 30 phút từ lúc dùng thuốc và kéo dài khoảng 30 phút.

Hiếm gặp: sốt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau đầu, đau bụng.

**Cảnh báo:** voriconazole chuyển hóa qua hệ men cytochrome 450. Nồng độ huyết thanh voriconazole có thể giảm rõ rệt nếu dùng cùng một số thuốc sau: rifampin, carbamazepine, barbiturate (do đó phải chống chỉ định).

Nồng độ một số thuốc cũng tăng lên khi dùng cùng voriconazole, do đó cũng cần phải chống chỉ định: sirolimus, ergotamine derivatives, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine.

Chống chỉ định dùng cùng rifabutin.

Dùng cùng NNRTI và PI (trừ indinavir) có thể phải chỉnh liều, tương tự như các thuốc khác: cyclosporine, tacrolimus, anticoagulants, digoxin, statins, chẹn calci, vincristine, vinblastine, phenytoin, omeprazole (xem thông tin kê toa).

Voriconazole dạng viên nén cần uống trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ.

Tránh phơi nắng và lái xe ban đêm (do giảm thị lực).

### **Tài liệu tham khảo**

1. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12167683>
2. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435-42. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16243088>
3. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1141-7. Epub 2005 Mar 14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15791514>
4. Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1986, 18:473-478. <http://hiv.net/link.php?id=3021710>
5. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-31. Epub 2003 Apr 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12715306>
6. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41: 575-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=9055995>
7. Scherpier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 828-30. <http://amedeo.com/lit.php?id=12955645>
8. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641-5. Epub 2005 Jul 5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15998833>
9. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807146>

**Zerit™** xem d4T

**Ziagen™** xem Abacavir

**Zidovudine** xem AZT

**Zovirax™** xem Acyclovir



### 33. Tương tác thuốc

*Leonie Meemken và Laura Dickinson*

*Người dịch: BS. Phạm Bá Đà*

Trong điều trị HIV, các tương tác quan trọng nhất có thể xảy ra trong quá trình vận chuyển thuốc nhờ các chất vận chuyển như P-glycoprotein (P-gp) và chuyển hóa bởi hệ thống men cytochrome P450 của gan.

Hệ thống cytochrome-P450 chứa một loạt isoenzyme. Như nhiều thuốc khác, các PI và NNRTI được chuyển hóa chủ yếu qua isoenzyme CYP-3A4 có trong gan và tế bào ruột, do đó chuyển hóa đã bắt đầu ngay từ trong ruột. Tốc độ chuyển hóa thuốc có thể phụ thuộc vào tính đa hình của isoenzyme. Do đó, mất hoặc giảm hoạt động của enzyme tương ứng sẽ làm kéo dài thời gian thuốc tồn lưu trong cơ thể.

Các thuốc chuyển hóa qua cytochrome-P450 có thể tác động theo 3 đường: (1) dưới dạng cơ chất (substrate), (2) dưới dạng chất ức chế hoặc (3) chất cảm ứng của men tương ứng. Một số thuốc như ritonavir (RTV), efavirenz (EFV) và nelfinavir (NFV) có thể phối hợp cả 3. Phối hợp thuốc đặc hiệu sẽ quyết định tính chất tương tác.

Để đánh giá tương tác thuốc, cần hỏi kỹ tiền sử dùng thuốc kể cả các thuốc dược thảo và thuốc kích thích. Đặc biệt là các thuốc có nguy cơ tương tác nhiều, ví dụ PI, rifabutin, thuốc kháng nấm azole và thuốc chống co giật cần được theo dõi chặt. Do nguy cơ độc tính và thất bại điều trị, luôn phải tính đến khả năng tương tác thuốc. Nếu cần thêm thông tin về tương tác thuốc, xin tham khảo địa chỉ website [www.ifi-interaction-hotline.com](http://www.ifi-interaction-hotline.com). Ngoài ra, trang [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) có tổng kết đầy đủ các dữ liệu tương tác.

Nồng độ thuốc huyết tương phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, giới, bệnh gan thận và chủng tộc. Do đó, tương tác thuốc thường rất khó dự đoán. Trong nhiều ca bệnh, chỉnh liều theo TDM (theo dõi nồng độ thuốc vì mục đích điều trị) là rất cần thiết.

Các từ viết tắt bao gồm:

AUC = Diện tích dưới đường cong,

C<sub>min</sub> = Nồng độ tối thiểu,

QD = ngày 1 lần,

BID = ngày 2 lần,

TID = ngày 3 lần,

↓↑ = AUC tăng hoặc giảm (nếu không nói đến chỉ số cụ thể nào khác),

TDM = Therapeutic Drug Monitoring.

### **Phần 1: Tương tác ART-ART**

**Abacavir (ABC, Ziagen™; cũng có trong Trizivir™, Kivexa™)**

Chuyển hóa qua con đường alcohol dehydrogenase và glucuronyl hóa.

Liều được phê chuẩn: 300 mg BID hay 600 mg QD.

<b>Thuốc</b>	<b>Tương tác</b>	<b>Bàn luận</b>
<b>NRTIs</b> [1-2]	Không có tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng	
<b>NNRTIs</b> [1-2]	Không có tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng	Cần trọng khi bắt đầu dùng ABC và NNRTIs (dị ứng/quá mẫn)
<b>PIs</b> TPV/r [3] LPV/r [4] ATV/r [4]	ABC: 40 % ↓ ABC: 32% ↓ ABC: 17% ↓	Tránh phối hợp. Cơ chế chưa rõ Giảm vừa Giảm nhẹ

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>. General Hospital, Toronto 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. German package insert: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
4. Waters L, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557. 14th CROI 2007, Los Angeles. [www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm](http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm).

## Amprenavir - APV, Agenerase®

Xem fosamprenavir

## Atazanavir - ATV, Reyataz®

Chuyển hóa: atazanavir (ATV) chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4 và ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 và UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-1A1 [19]. Liều được phê chuẩn:

ATV/RTV: 300/100 mg.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [20]	ATV: maraviroc ↑ 360 %, ATV/r: maraviroc ↑ 490 %	Giảm liều: maraviroc 150 BID.
<b>NRTIs</b>		
TDF [1,3]	ATV 400 + TDF 300 QD [1]: ATV ↓ 25 % (Cmin 40 % ↓) ATV/r 300/100 + TDF 300 QD: ATV ↓ 11 % (Cmin 20 % ↓), TDF ↑ 37 %	Boost ATV. Uống ATV/r 300/100 QD với bữa ăn [1,2].
ABC [18]	ATV/r 300/100 + ABC 600 QD: ABC ↓ 17 %	Giảm nhẹ.
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2,4,5]	ATV 400 + EFV 600 QD: ATV ↓ tới 74 % [4,5]	Boost ATV. Uống ATV/r 400/100 QD với bữa ăn [2].
NVP [6]	Lý thuyết: NVP ↓	Không có dữ liệu.
<b>PIs</b>		
IDV/r [2]	ATV và IDV: nguy cơ tăng bilirubin	<b>Tránh phối hợp.</b>
SQV/r [7-9,21]	ATV 300 + SQV/r 1600/100 QD: SQV ↑ 60 %, RTV ↑ 41 % [8] ATV 300 + SQV/r 1000/100 BID: QD: SQV, ATV, RTV ↑ [7]	Invirase 500/r: 1500/100 QD có thể đủ: TDM [9]. An toàn: 2000/100 QD. SQV-BID có tỷ lệ “tha thứ” cao hơn [21].
NFV [10]	ATV 400 QD + NFV 1250 BID: Cmin NFV: 57 % ↑, M8: 124 % ↑	TDM.
FPV/r [11,12]	ATV 300 QD + FPV/r 700/100 BID: [11]: ATV ↓ 22 % (Cmin 24 % ↓) [12]: Adequate levels of both drugs	Dữ liệu không thống nhất => TDM.
LPV/r [13-15]	ATV 400 QD + LPV/r 400/100 BID: 1. LPV ↓ 16 % (Cmin 35 % ↓) [13] 2. ATV (Cmin 45 % ↑) [14] 3. ATV ↓ 38 % (Cmin 38 % ↓) [15]	Dữ liệu không thống nhất=> TDM. 1. Bn HIV. 2. Người khỏe mạnh. 3. Bn HIV.
TPV/r [16]	ATV 300 QD + TPV/r 500/100 BID: ATV ↓ 68 % (Cmin 81 % ↓) TPV (Cmin 75 % ↑)	<b>Avoid combination.</b>
DRV/r [17]	ATV 300 QD + DRV/r 400/100	Tăng tỷ lệ tăng bilirubin, vàng

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
	BID: ATV (C <sub>min</sub> 50 % ↑) RTV ↑ 50 - 59 %	mất.

### Tài liệu tham khảo

1. Kaul S, Bassi K, Damle BD, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir, enteric coated didanosine, and tenofovir disoproxil fumarate for a once daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
2. German package insert: Reyataz®. Firma Bristol Myers-Squibb.
3. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
4. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle. <http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm>.
5. Tackett D, Child M, Agarwala S, et al. Atazanavir: A summary of two pharmacokinetic drug interaction studies in healthy volunteers. Abstract 543, 10th CROI 2003, Boston.
6. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
7. Von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
8. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. AIDS 2004; 18: 1292-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661>
9. Winston A, Mallon P, Satchell C et al. The pharmacokinetic profile and safety of SQV/r administered once daily once daily with ATV or twice daily with a nucleoside backbone using the SQV 500 mg formulation in HIV-1 infected subjects. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lisbon.
10. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances through concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
11. Guttanti M, Raffaella de Pascalis C, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated patients. AIDS 2003, 17: 2669-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14685066>.
12. Wire MB, et al. The pharmacokinetic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9. 10th EACS Conference 2005, Dublin.
13. Colombo S, Buclin T, Franc C. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. Antivir Ther. 2006; 11:53-62.
14. Pham P, Parson T, Flexner C et al. Beneficial Pharmacokinetic Interaction between Atazanavir and Lopinavir/r. abstract 585, 13th CROI 2006, Denver.
15. Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C et al. Steady-state pharmacokinetic of lopinavir/ritonavir coadministered with atazanavir in HIV-infected subjects. Abstract 48. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
16. Sabo JP, Elgadi M, Wruck J et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
17. Sekar V, Lefebvre E, De Marez T. Pharmacokinetics of Darunavir (TMC114) and Atazanavir during Coadministration in HIV-Negative, Healthy Volunteers. Drugs. 2007;8:241-8.

18. Waters L, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557, 14th CROI 2007, Los Angeles. [www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm](http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm).
19. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto; 2006.
20. Muirhead G, et al. An investigation of the effect of atazanavir and ritonavir boosted atazanavir on the pharmacokinetic of the novel CCR-5 inhibitor UK-427, 857. Abstract P 283, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
21. Dickinson L, et al. A simple pharmacokinetic analysis to assess the forgiveness for late dosing of boosted SQV regimes. Abstract 14, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.

## Darunavir - DRV (TMC-114), Prezista®

Chuyển hóa: DRV chuyển hóa chính qua CYP-3A4 [1]. Khi tăng cường RTV, DRV là chất ức chế CYP-3A4.

Liều được cấp phép: DRV/r 600/100 mg BID trong bữa ăn [1]

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [4]	DRV/r: maraviroc ↑ 400 %	Giảm liều: maraviroc 150 BID.
<b>NRTIs</b>		
ddI [1]		ddI 1h trước hoặc 2h sau uống DRV/r.
TDF [2]	TDF 300 QD + DRV/r 300/100 BID: TDF ↑ 22 %	Không chỉnh liều.
<b>NNRTIs</b>		
EFV [1]	EFV 600 QD + DRV/r 300/100 BID: DRV ↓ 13 % (Cmin 31 % ↓) EFV ↑ 21 %	Ý nghĩa lâm sàng không rõ, cần trọng khi phối hợp.
NVP [1]	NVP 200 BID + DRV/r 400/100 BID: NVP ↑ 27 %	Có thể phối hợp.
<b>PIs</b>		
ATV [3]	ATV 300 QD + DRV/r 400/100 BID: ATV ↑, RTV ↑ 50 - 59 %	Tăng tỷ lệ tăng bilirubin, vàng mắt.
IDV [1]	IDV 800 BID + DRV/r 400/100 BID: IDV 23 % ↑, DRV 24 % ↑	Có thể phối hợp nếu cần.
LPV/r [1]	LPV/r 400/100 + DRV/r 300/100 BID: DRV ↓ 53 %, LPV/r 37 % ↑	<b>Tránh phối hợp.</b> Chưa rõ liều phù hợp.
SQV [1]	SQV 1000 BID + DRV/r 400/100 BID: DRV ↓ 26 %	<b>Tránh phối hợp.</b>

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
2. Hoetelmans RM, Mariën K, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2007. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17610528>.

3. Sekar VJ, Lefebvre E, De Marez T. Pharmacokinetics of Darunavir (TMC114) and Atazanavir during Coadministration in HIV-Negative, Healthy Volunteers. *Drugs R D* 2007; 8:241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17596110>.
4. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, et al. An open, randomised, 2-way cross-over study to investigate the effect of DRV/r on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.

### Didanosine - ddI, Videx<sup>®</sup>

Chuyển hóa: Hypoxanthine-oxidase; thải trừ: 30-50 % qua thận

Liều được phê chuẩn: < 60 kg: 250 mg QD, > 60 kg: 400 mg QD.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
d4T [1-3]	Nguy cơ toan lactic, viêm tụy, bệnh lý thần kinh ngoại vi ↑	Chi bệnh nhân có đặc điểm kháng thuốc nhất định.
TDF [3-5]	Khi phối hợp ddI và TDF: liều theo cân nặng: ≥ 60 / < 60 kg: ddI 250/200 mg. Lưu ý: cho dù giảm liều, nguy cơ toan lactic và viêm tụy vẫn ↑	<b>Tránh phối hợp nếu được.</b> Nếu phải phối hợp, theo dõi lipase và lactate.
<b>PIs</b>		
ATV [1,3]	ddI-tablets: ATV ↓ 87 %, ddI-EC: không dữ liệu	Uống ddI cách ATV2 giờ.

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
4. Moyle G, Maitland D, Hand J, et al. Early virological failure in persons with viral loads > 100.000 cps/ml and CD4 counts < 200/mm3 receiving ddI/tenofovir/ efavirenz as initial therapy: results from a randomised comparative trial. Abstract H-566, 44th ICAAC 2004, Washington.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston.

### Efavirenz - EFV, Sustiva<sup>®</sup>

Chuyển hóa: efavirenz chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2B6 và thứ yếu là do CYP3A4 và CYP1A2. In vitro, EFV là một chất cảm ứng của CYP3A4 và là một chất ức chế CYP3A4, -

2C9 và -2C19 [1,2]. 20 % người Phi và 3 % người da trắng là những người chuyển hóa EFV chậm và có thể gặp nhiều tác dụng phụ hơn..

Liều được phê chuẩn: 600 mg QD

Ghi chú: có khả năng kết quả xét nghiệm Cannabinoid (cần sa) nước tiểu dương tính giả với thử nghiệm THC đa mức CEDIA DAU [2].

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [16]	Maraviroc ↓ 50 %	Tăng liều: maraviroc 600 BID.
<b>NRTIs</b>		
TDF [14]	Không có tương tác rõ [1]. Có lẽ nhiều biểu hiện thần kinh tâm thần ở những người chuyển hóa EFV chậm	Không rõ bằng chứng.
<b>NNRTIs</b>		
NVP [3,4]	NVP 400 QD + EFV [3]: EFV ↓ 22 % (Cmin 36 % ↓)	<b>Phối hợp không tốt.</b> Hiệu quả ↓, độc tính ↑ [4].
<b>PIs</b>		
ATV [5,6]	ATV 400 QD + EFV: ATV ↓ tới 74 %	Boost ATV. Uống ATV/r 400/100 QD với bữa ăn.
FPV/r [7]	FPV/r 700/100 BID + EFV: không có tương tác đáng kể	Ngoài chỉ định: FPV/r QD => 300 RTV QD [7].
IDV/r [2,8,9]	IDV/r 800/100 BID + EFV: IDV ↓ 19 % (Cmin 48 % ↓) [9]	IDV/r: 800/100 BID [9], có lẽ tăng liều [10].
LPV/r [10]	Viên nén: LPV/r 600/150 BID + EFV: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 %	Khuyến cáo: LPV/r 400/100 BID cho bệnh nhân chưa từng điều trị. LPV/r 600/150 BID cho bệnh nhân đã điều trị [1].
SQV [13,15]	SQV 1600/200 or 1200/100 QD or 1000/100 BID + EFV: nồng độ đủ	SQV-BID có mức “thứ” cao hơn [15].
NFV [2]	NFV 1250 BID + EFV: NFV ↓ 38 %	TDM.
TPV/r [11]	EFV ↓ 1 - 31 %, TPV ↓	ít dữ liệu.
DRV/r [12]	DRV/r 300/100 BID + EFV: DRV ↓ 13 %, EFV ↑ 21 %	ít dữ liệu. Thận trọng khi phối hợp.

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Sustiva®, Firma Bristol-Myers Squibb.

3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz und nevirapine when used in HIV-1 infected patients. *J Infect Dis* 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>.
4. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363; 1253-63. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15094269>.
5. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 433, 9th CROI 2002, Seattle.
6. German package insert: Reyataz®, Firma Bristol-Myers Squibb.
7. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004; 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>.
8. Aarnoutse RE, Grintjes KJT, Telgt DS, et al. The influence of efavirenz on the pharmacokinetics of a twice daily combination of indinavir and low-dose ritonavir in healthy subjects. *JAIDS* 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11823758>.
9. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-infected subjects. *JAIDS* 2003; 34: 134-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14526202>.
10. Klein C, ZHU T, Chiu YL et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.
11. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
12. Sekar V, DePauw M, Marien K et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction is observed between the HIV protease inhibitor TMC 114 and the NNRTI Efavirenz. Abstract 55. 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
13. German package insert: Invirase 500®, Firma Hoffmann La Roche.
14. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Does tenofovir influence efavirenz pharmacokinetics? *Antivir Ther* 2007; 12(1):115-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17503755>.
15. Dickinson L., et al. A simple pharmacokinetic analysis to assess the forgiveness for late dosing of boosted saquinavir regimens. Abstract 14, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
16. Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetic of a single oral dose of UK 427, 857 in HIV + patients. Abstract 663, 12th CROI 2005, Boston.



## Emtricitabine - FTC, Emtriva<sup>®</sup> (thành phần của Truvada<sup>®</sup>)

Thải qua thận

Liều phê chuẩn: FTC 200 mg QD

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
3TC [1,2]	Đôi kháng	<b>Tránh phối hợp</b>
<b>NNRTIs, PIs</b>	Không có tương tác đáng kể	

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

## Enfuvirtide - T-20, Fuzeon<sup>®</sup>

Tương tác chưa được biết đến.

## Fosamprenavir - FPV, Lexiva<sup>®</sup>/Telzir<sup>®</sup>

Chuyển hóa: FPV là thuốc tiền thân của amprenavir (APV). APV được chuyển hóa bởi CYP3A4 và là một chất ức chế CYP3A4 (cũng mạnh như indinavir và nelfinavir). Thêm vào đó, đã có những báo cáo gợi ý rằng APV cũng là một chất gây cảm ứng CYP3A4 [35].

Liều được phê chuẩn: FPV/r: 700/100 mg BID.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b> [2,3,4]	Không có tương tác với: AZT, 3TC, ABC, ddI, TDF [3,4]	
<b>NNRTIs</b>		
EFV [5]	EFV 600 QD + FPV/r: không ý nghĩa lâm sàng	Ngoài chỉ định: FPV/r QD => RTV: 300 QD [5].
NVP [6]	NVP 200 BID + FPV/r: không ý nghĩa lâm sàng	Trong nghiên cứu này, không cần chỉnh liều.
<b>PIs</b>		
ATV [7,8]	ATV 300 QD + FPV/r: [7]: ATV ↓ 22 % or	Dữ liệu không thống nhất => TDM.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
	[8]: nồng độ đủ	
IDV [9]	IDV 800 + APV 800 TID: APV ↑ 33 %, IDV ↓ 38 %	Có lẽ không cần chỉnh liều.
LPV/r [10-15]	1. LPV/r 400/100 BID + FPV/r: APV ↓ 63 %, LPV ↑ 37 % [11]  2. LPV/r 400/100 + FPV 700 BID: APV ↓ 64 %, LPV ↓ 48 % [10]  3. LPV/r 533/133 + FPV 1400 BID: APV ↓ 26 % LPV: đủ [11]	<b>Tránh phối hợp hoặc TDM.</b>  Tách liều có thể chỉnh được nồng độ LPV, nhưng không ảnh hưởng tới nồng độ APV [12].
NFV [9]	NFV 750 + APV 800 TID: APV ↑ 300 %, NFV ↑ 15 %	Có lẽ không cần chỉnh liều.
SQV/r [16]	SQV/r 1000/100 or 1000/200 + FPV 700 BID: không tác dụng lên FPV, nhưng SQV: RTV 100: SQV ↓ 24 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	RTV 100: FPV + SQV => TDM of SQV. RTV 200: FPV + SQV => An toàn.
TPV/r [17]	TPV/r 500/200 + APV 600 BID: APV ↓ 44 % (Cmin ↓ 56 %)	<b>Tránh phối hợp.</b>

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Telzir®, Firma GlaxoSmithKline.
3. Kurowski M, Walli R, Breske, et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
4. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir (700 / 100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th Int. Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
5. Wire MB, Ballow C, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. AIDS 2004, 18: 897-907. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>.
6. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A447, 44th ICAAC 2004, Washington.
7. Wire MB, et al. The pharmacokinetic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APC 10018). Abstract 4.3/9, 10th EACS Conference 2005, Dublin.
8. Guttanti M, Raffaella de Pascalis C, Seminari E, et al. Pharmacokinetics of amprenavir given once or twice a day when combined with atazanavir in heavily pre-treated patients. AIDS 2003; 17: 2669-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14685066>.
9. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>.
10. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in amprenavir and lopinavir concentrations: pharmacokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

11. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060437>.
12. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
13. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, et al. Interaction between Amprenavir and lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected by HIV. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 310-23. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15060509>.
14. Mauss S, Scholten S, Wolf E, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. HIV Med 2004; 5: 15-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14731164>.
15. Wynn Vezina HE, Brundage RC, Bushman L, et al. Pharmacologic management of the drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and amprenavir. Abstract 609, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/609.pdf>.
16. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 and 200 mg of Ritonavir twice daily in HIV+ Patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
17. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.

### Indinavir - IDV, Crixivan<sup>®</sup>

Chuyển hóa: IDV chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4 và là một chất ức chế của CYP3A4. Để hấp thu tối đa cần có một pH của ruột có tính acid. IDV nên được dùng với một bữa ăn nhẹ [1].

Liều được phê chuẩn: IDV: 800 mg TID, IDV/r: 800/100 mg BID.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
ddI [2-4]	Không tương tác giữa ddI EC + IDV [4]	Uống ddI cách IDV 1h [2]
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2,5-7]	IDV/r 800/100 BID + EFV 600 QD: IDV ↓ 19 % (Cmin 48 % ↓, but > 0.1 mg/L) [6]	IDV/r: 800/100 BID, có lẽ cần liều cao hơn [6]. Không phối hợp IDV QD với EFV [7].
NVP [2,8,9]	IDV/r 800/100 + NVP 200 BID: IDV: Cmin 57 % ↓, but IDV > 0.1 mg/L [8]	IDV/r: 800/100 BID [8], có lẽ cần liều IDV cao hơn [8]. NVP QD giảm nồng độ IDV/r nhiều hơn so với NVP BID [9].
<b>PIs</b>		
ATV [10]	IDV + ATV: bilirubin levels ↑	<b>Tránh phối hợp.</b>

<b>Thuốc</b>	<b>Tương tác</b>	<b>Bàn luận</b>
APV [11]	IDV 800 + APV 800 TID: APV ↑ 33 %, IDV ↓ 38 %	Trong nghiên cứu này không cần chỉnh liều.
LPV/r [12-15]	IDV 800 + LPV/r 400/100 BID: LPV ↓ [12]	TDM.
NFV [16]	IDV 1200 + NFV 1250 BID: không có tương tác đáng kể	Trong nghiên cứu này không cần chỉnh liều.
SQV [17]	IDV 800 TID + single dose SQV: SQV ↑ 500 - 800 % [17]	Liều thấp: tác dụng hợp đồng. Liều cao: tác dụng đối kháng [1].
TPV/r	Không dữ kiện	<b>Tránh phối hợp.</b>

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Crixivan®, Firma MSD.
3. Shelton MJ, Mei JH, Hewitt RG, et al. If taken 1 hour before indinavir, didanosine does not affect indinavir exposure, despite persistent buffering effects. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 298-300. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11120981>.
4. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, et al. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric coated formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazol or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 385-91. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11796346>.
5. *Clinical Pharmacology*, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
6. Aarnoutse RE, Burger DM, Hugen PWH, et al. A Pharmacokinetic Study to investigate the influence of efavirenz on a BID indinavir 800 mg/ ritonavir 100 mg in healthy volunteers. Abstract 423, 40th ICAAC 2000, Toronto.
7. Saah A, Winchell G, Rhodes R, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir with ritonavir and efavirenz combinations in a once daily regimen in healthy volunteers (Merck 093). Abstract 284, 5th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2000, Glasgow.
8. Murphy R, Gagnier P, Lamson M, et al. Effect of nevirapine on pharmacokinetics of indinavir and ritonavir in HIV-1 patients. Abstract 374, 4th CROI 1997, Washington.
9. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
10. German package insert: Reyataz®, Firma Bristol Myers-Squibb.
11. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>.
12. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in antiretroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
13. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
14. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. 4th Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
15. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults. 2004. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11364535>.

16. Riddler S, Havlir D, Squires KE, et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir in human HIV type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46: 3877-82. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691>.
17. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.

## Lamivudine - 3TC, Epivir® (thành phần của Combivir®, Kivexa®, Trizivir®)

Thải qua thận

Liều phê chuẩn: 3TC 150 mg BID hoặc 300 mg QD

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [4]	Maraviroc 300 BID + 3TC: không tác dụng lên 3TC	
<b>NRTIs</b>		
FTC [1-3]	Đối kháng	<b>Tránh phối hợp</b>
<b>NNRTIs</b>	Không có tương tác đáng kể	
<b>PIs</b>	Không có tương tác đáng kể	

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto 2006.
2. *Clinical Pharmacology*, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004. <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
4. Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

## Lopinavir - LPV/r, Kaletra®

Kaletra® chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4. LPV/r một chất ức chế mạnh CYP3A4 và cảm ứng con đường phản ứng glucuronyl hóa [1].

Liều phê chuẩn của viên nén Meltrex®: 400/100 mg BID

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [30]	Maraviroc ↑ 270 %	Giảm liều: maraviroc 150 BID.
<b>NRTIs</b>		

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
ddI [2]	Không có dữ liệu	ddI + LPV/r: cách nhau 2 giờ.
TDF [3,4]	1. Người khỏe mạnh: TDF ↑ 32 %, LPV/r ↑ 32 % [4] 2. Bệnh nhân đã điều trị nhiều: LPV (Cmin 34 % ↓) [3]	Có lẽ không tăng tác dụng phụ ở thận. TDM của LPV/r.
ABC [29]	ABC ↓ 32 %	Giảm vừa.
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2,5,6]	Viên nén: EFV 600 QD + LPV/r 600/150 BID: LPV ↑ 35 %, RTV ↑ 56 - 92 % [6]	Viên nén: LPV/r 400/100 BID ở bệnh nhân chưa từng điều trị. LPV/r 600/150 BID ở bệnh nhân đã từng điều trị [6].
NVP [2,7,8]	NVP 200 BID + LPV/r-tablet: 1. 23 bệnh nhân đã điều trị: LPV/r ↓ 27 % (Cmin 51 % ↓) 2. 31 bệnh nhân có VL < 80 c/ml: nồng độ cả 2 thuốc đều đủ	Viên nén: LPV/r 400/100 BID ở bệnh nhân chưa từng điều trị. LPV/r 600/150 BID ở bệnh nhân đã từng điều trị [2].
<b>PIs</b>		
ATV [9-11]	ATV 400 QD + LPV/r-tablet: 1. LPV ↓ 16 % (Cmin 35 % ↓) [9] 2. ATV (Cmin 45 % ↑) [11] 3. ATV ↓ 38 % (Cmin 38 % ↓) [10]	Dữ liệu mâu thuẫn => TDM. 1. Bệnh nhân HIV 2. Người khỏe mạnh. 3. Bệnh nhân HIV.
FPV/r [12-15]	1. FPV 700 BID + LPV/r-capsules: APV ↓ 63 % (Cmin 65 % ↓) LPV ↑ 37 % [12] 2. FPV 700 BID + LPV/r: APV ↓ 64 % (Cmin 69 % ↓) LPV ↓ 48 % (Cmin 61 % ↓) [13] 3. FPV 1400 + LPV/r 533/133 BID: APV ↓ 26 % (Cmin 42 % ↓) LPV: nồng độ đảm bảo [14]	<b>Phối hợp không tốt</b>  Tách liều có thể điều chỉnh nồng độ LPV, nhưng không điều chỉnh được APV [15].
IDV [16-21]	IDV 800 BID + LPV/r-viên nang: các giá trị về dược động học của LPV thấp hơn	IDV + LPV/r: TDM.
NFV [22]	NFV 1000 + LPV/r 400/100 BID: LPV/r ↓ 27 % (Cmin 33 % ↓)	LPV/r 600/150 BID khuyến cáo cho những bệnh nhân đã điều trị rất nhiều từ trước
SQV [23-26]	SQV 1000 BID + LPV/r 400/100 BID: đủ nồng độ SQV, LPV	Tác dụng hiệp đồng, phối hợp tốt: TDM.
TPV [27]	TPV 500 BID + LPV/r: LPV ↓ 55 % (Cmin 52 - 70 % ↓)	<b>Tránh phối hợp</b>
DRV/r [28]	DRV/r 300/100 BID + LPV/r: DRV ↓ 53 %, LPV/r ↑	<b>Tránh phối hợp</b>

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Kaletra®, Firma Abbott.
3. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir in combination with tenofovir in experienced HIV+patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.

4. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, et al. Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir. Abstract A-1617, 43rd ICAAC 2003, Chicago. [http://www.natap.org/2003/ICAAC/day5\\_2.htm](http://www.natap.org/2003/ICAAC/day5_2.htm).
5. Bertz R, Lam W, Hsu A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ritonavir and efavirenz in healthy volunteers and in HIV+ subjects. Abstract 424, 40th ICAAC 2000, Toronto.
6. Klein C, Zhu T, Chiu YL, et al. Effect of efavirenz on lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Abstract 4.3/2, 10th EACS 2005, Dublin.
7. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the Effect of Nevirapine on the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir after Multiple Dosing in HIV-infected Adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
8. Negro E, Moltó J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *JAIDS* 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>.
9. Colombo S, Buclin T, Franc C, et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther* 2006; 11: 53-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16518960>.
10. Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C, et al. Steady-state pharmacokinetic of lopinavir/ritonavir co-administered with atazanavir in HIV-infected subjects. Abstract 48, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Lissabon.
11. Pham P, Parson T, Flexner C, et al. Beneficial Pharmacokinetic Interaction between Atazanavir and Lopinavir/r. Abstract 585, 13th CROI 2006, Denver.
12. German package insert: Telzir®, Firma GlaxoSmithKline.
13. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir, 908 with lopinavir/Ritonavir in HIV-1 infected adults in substantial reduction in Amprenavir and lopinavir concentrations: pharmacokinetic results from Adult ACTG Protocol A5143. Abstract H-855a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
14. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, et al. The pharmacokinetic interaction between GW433908 and lopinavir/ritonavir (APV10011 and APV 10012). Abstract 612, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/PDFs/612.pdf>.
15. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir, lopinavir and ritonavir. Abstract 611, 11th CROI 2004, San Francisco.
16. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir when administered with lopinavir/r in antiretroviral-experienced subjects. Abstract 8.10, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
17. Bertz R, Foit C, Ashbrenner E, et al. Assessment of the steady-state pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with either indinavir or saquinavir in healthy subjects. Abstract A1822, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
18. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and reduced dose indinavir as a part of salvage therapy regimen. Abstract 8.2, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes.
19. Burger DM, Schmitz K, Schneider K, et al. Rescue therapy with indinavir 600 mg twice daily and lopinavir/ritonavir: baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics. Abstract P170, 6th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2002, Glasgow.
20. Isaac A, Taylor S, Rubin G, et al. Lopinavir /ritonavir combined with twice daily indinavir: pharmacokinetics in blood, CSF and semen (the Protect Study). Abstract 531, 10th CROI 2003, Boston.
21. Poirier J, Meynard J, Zouai O, et al. Lack of alteration of lopinavir and indinavir trough plasma concentrations in HIV-experienced patients treated with Kaletra and Crixivan. Abstract 32, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
23. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *AIDS* 2003; 17: 1700-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756>.

24. Ribera E, Diaz M, Pou L, et al. Steady-state pharmacokinetics of double boosting regimen of lopinavir, plus minidose Ritonavir, plus Saquinavir soft-gel in HIV-infected adults. Abstract TUPE4545, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
25. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
26. Stefan C, Von Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. AIDS 2004; 18: 503-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803>.
27. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B11182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV-Ther 2004, Rome.
28. US package insert: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.
29. Waters L, Moyle G, Avolio AD, et al. Abacavir Plasma Pharmacokinetics in the Absence and the Presence of Atazanavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Vice Versa in HIV+ Patients. Abstract 557, 14th CROI 2007, Los Angeles. [www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm](http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29382.htm).
30. Muirhead G, et al. A study to investigate the combined co-administration of CYP 450 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5-inhibitor UK 427,857. Abstract P284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.

## Maraviroc

Maraviroc được chuyển hóa bởi isoenzyme CYP-3A4 và là một cơ chất của P-glycoprotein.

Liều phê chuẩn: 300 mg BID

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
3TC, AZT [1]	Maraviroc 300 BID + 3TC, AZT: không ảnh hưởng tới 3TC, AZT	
TDF [2]	Không ảnh hưởng tới maraviroc	
<b>NNRTIs</b>		
EFV [3]	Maraviroc ↓ 50 %	Tăng liều: maraviroc 600 BID.
NVP [3]	Nồng độ maraviroc đảm bảo khi so sánh với dữ liệu có sẵn	Pfizer khuyến cáo maraviroc 600 BID do NVP là một chất kích ứng men.
<b>PIs</b>		
ATV, ATV/r [4]	Maraviroc ↑ 360 %, ↑ 490 %	Giảm liều khi dùng chung mọi
DRV/r [5]	Maraviroc ↑ 400 %	PI trừ TPV/r: maraviroc 150
LPV/r [3]	Maraviroc ↑ 270 %	BID (không có dữ liệu với
SQV/r [6]	Maraviroc ↑ 980 %	FPV/r).
TPV/r [7]	Không ảnh hưởng tới maraviroc	Không cần chỉnh liều
<b>NNRTI + PIs</b>		
LPV/r + EFV [8]	Maraviroc ↑ 250 %	Giảm liều: maraviroc 150 BID.
SQV/r + EFV [8]	Maraviroc ↑ 500 %	

## Tài liệu tham khảo



1. Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
2. Muirhead G, et al. An investigation of the effects of tenofovir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 287,587. Abstract P 282, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
3. Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetic of a single oral dose of UK 427, 857 in HIV + patients. Abstract 663, 12th CROI 2005, Boston.
4. Muirhead G, et al. An investigation of the effect of atazanavir and ritonavir boosted atazanavir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK-427, 857. Abstract P 283, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
5. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, et al. An open, randomised, 2-way cross-over study to investigate the effect of DRV/r on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
6. Muirhead G, et al. A study to investigate the combined co-administration of P450 CYP 3A4 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 427,857. Abstract P 284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
7. Abel S, et al. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetic of Maraviroc in healthy volunteers. Abstract LBPE 4.3/15, 10th EACS 2005, Dublin.
8. Muirhead G, et al. A study to investigate the combined co-administration of CYP 450 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5-inhibitor UK 427,857. Abstract P284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.

### Nelfinavir - NFV, Viracept®

Chuyển hóa: nelfinavir (NFV) chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C19 hơn là CYP3A4 và CYP2D6. NFV là một chất ức chế của CYP3A4 [1,2].

Liều được phê chuẩn: 1250 mg BID

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
ddI [1,2]	Không có dữ liệu	Uống ddI trước 2 giờ hoặc sau 1 giờ kể từ khi uống NFV
TDF [3]	Không có tương tác đáng kể	
<b>NNRTIs</b>		
EFV [4]	NFV 1250 BID + EFV 600 QD: NFV ↓ 38 % (C <sub>min</sub> 65 % ↓)	Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, có lẽ phải TDM
NVP [5]	NFV 750 TID + NVP 200 BID	Trong nghiên cứu này không cần chỉnh liều
<b>PIs</b>		
ATV [6,7]	NFV 1250 BID + ATV 400 QD: NFV: C <sub>min</sub> 57.4 % ↑, M <sub>8</sub> : 124 % ↑, không ảnh hưởng tới AUC, C <sub>max</sub> và T <sub>max</sub>	TDM.
APV [8]	NFV 750 + APV 800 TID: APV: (C <sub>min</sub> 290 % ↑) NFV ↑ 15 %	TDM.
IDV [9]	NFV 1250 + IDV 1200 BID	Trong nghiên cứu này không cần chỉnh liều
LPV/r [10]	NFV 1000 + LPV/r 400/100 BID:	LPV/r 600/150 BID:

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
	(người khỏe mạnh) LPV/r ↓ 27 % (C <sub>min</sub> 33 % ↓)	khuyến cáo cho bệnh nhân đã điều trị nhiều.
SQV/r [11,12]	NFV 1250 + SQV/r 1000/100 BID: M8 (NFV-metabolite) ↑ 270 %	Có lẽ không cần chỉnh liều, nguy cơ tương tác thấp
TPV/r	Không có dữ liệu	<b>Nên tránh phối hợp</b>

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Viracept®, Hoffmann-La Roche.
3. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetic of Nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A446, 44th ICCAC 2004, Washington.
4. Smith PF, Robbins G, Shafer R, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of nelfinavir and M8 in naïve, HIV-infected subjects receiving long-term HAART therapy. Abstract 148, 10th CROI 2003, Boston.
5. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
6. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS- 232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2093-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10898681>.
7. Kurowski M, Breske A, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances through concentrations of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in a treatment regimen without ritonavir (RTV). Abstract 90, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
8. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3663-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709366>.
9. Riddler S, Havlir D, Squires KE, et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrob Agent Chemother 2002; 46: 3877-82. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12435691>.
10. Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple dose pharmacokinetic interaction of lopinavir/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.
11. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
12. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r und nelfinavir in HIV-Infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.

### Nevirapine - NVP, Viramune®

Nevirapine (NVP) chủ yếu chuyển hóa qua CYP-3A4 và kích ứng CYP-3A4 -2B6 [1,2].

Liều phê chuẩn: NVP 200 mg BID

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [17]	Nồng độ maraviroc đủ nếu so sánh với dữ liệu đã có	Pfizer khuyến cáo maraviroc 600 BID do NVP là một chất kích ứng men
<b>NRTIs</b>		
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2,3,4]	EFV 600 QD + NVP 400 QD [3]: EFV ↓ 22 % (Cmin 36 % ↓)	<b>Tránh phối hợp.</b> Hiệu quả ↓, độc tính ↑ [4].
<b>PIs</b>		
ATV [2,5]	Về lý thuyết: ATV ↓	Không có dữ liệu
FPV/r [6]	FPV/r 700/100 BID + NVP: Không có ý nghĩa lâm sàng	Có lẽ không cần chỉnh liều
IDV/r [7,8]	IDV/r 800/100 BID + NVP: IDV: Cmin 57 % ↓, RTV: Cmin 59 % ↓, nhưng IDV > 0.1 mg/L [7]	IDV/r 800/100 BID: có lẽ cần liều cao hơn ở bệnh nhân đã từng điều trị [7]. NVP QD có lẽ giảm nồng độ IDV nhiều hơn so với NVP BID [8].
LPV/r [9-11]	NVP 200 BID + LPV/r 400/100 BID: 1. 23 bệnh nhân đã từng điều trị: LPV/r ↓ 27 % (Cmin 51 % ↓) 2. 31 bệnh nhân có VL < 80 c/ml: Nồng độ cả 2 thuốc đều đảm bảo [11]	Viên nén: LPV/r 400/100 BID thích hợp cho bệnh nhân chưa từng điều trị ARV. LPV/r 600/150 BID: khuyến cáo cho bệnh nhân đã điều trị nhiều.
NFV [12,13]	NFV 750 TID + NVP: NFV ↑ 4 %, Cmax 14 % ↑	Có lẽ không cần chỉnh liều
SQV/r [2,14]	SQV ↓ 24 %	Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng
TPV/r [15,16]	NVP ↓ 3 - 24 %	Dữ liệu ít, chưa cần chỉnh liều

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. www.tthivclinic.com, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Viramune®, Firma Boehringer Ingelheim.
3. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1 infected persons. J Infect Dis 2001; 184: 37-42. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11398107>.
4. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either NVP alone, EFV alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176, 10th CROI 2003.
5. Alexander CS, Montaner JG, Langridge S, et al. Interaction between atazanavir/ritonavir (ATV/r) and nevirapine (NVP) is observed in a clinical setting. Abstract P275, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
6. DeJesus E, Piliero P, Summers K, et al. Evaluation of the pharmacokinetic drug interaction between fosamprenavir (FPV), FPV plus ritonavir (RTV) and nevirapine (NVP) in HIV-infected patients (APV10014). Abstract A-447, 44th ICAAC 2004, Washington.
7. Burger DM, Prins JM, van der Ende ME, et al. The effect of nevirapine on the pharmacokinetics of indinavir/ritonavir 800/100 mg BID. JAIDS 2004; 35: 97-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14707800>.

8. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 1.11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
9. German package insert: Kaletra®, Firma Abbott.
10. Bertz R, Foit C, Burt D, et al. Assessment of the effect of nevirapine on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir after multiple dosing in HIV-infected adults. Abstract TUPEB4565, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
11. Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). JAIDS 2005; 38: 47-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15608524>.
12. Skowron G, Leoung G, Kerr B, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nelfinavir and nevirapine. AIDS 1998; 12: 1243-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9677174>.
13. Vilaro J, Mascaro J, Colomer J, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine in HIV-positive patients. Abstract A497, 41st ICAAC 2001, Chicago.
14. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). Abstract 376, 4th National CROI 1997, Washington.
15. Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2001, Toronto.
16. Tipranavir Investigators brochure, Boehringer Ingelheim, 2004.
17. Muirhead G, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetic of a single oral dose of UK 427,857 in HIV+ patients. Abstract 663, 12 th CROI 2005, Boston.

### Saquinavir - SQV, Invirase 500<sup>®</sup>

Chuyển hóa: 90 % SQV được chuyển hóa bởi men đồng phân CYP3A4. SQV một chất ức chế CYP3A4 yếu. In vitro các nghiên cứu đã chứng minh rằng SQV cũng là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) [1,2].

Liều phê chuẩn: SQV/r 1000/100 mg BID [3]

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [18]	Maraviroc ↑ 980 %	Giảm liều: maraviroc 150 BID.
<b>NRTIs</b>		
ddI [1]		Uống ddI trước SQV 1 giờ hoặc sau SQV 2 giờ.
TDF [4,5]	Không có tương tác đáng kể	
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2]	SQV 1600/200 or 1200/100 QD or 1000/100 BID + EFV:	SQV-BID có khả năng “thả thứ” cao hơn.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
	nồng độ đảm bảo	
NVP [6,7]	SQV ↓ 24 %	Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng
<b>Pls</b>		
ATV [8-11]	SQV 1600 QD + ATV/r 300/100 QD: SQV ↑ 60 %, RTV ↑ 41 % [8] SQV 1000 BID + ATV/r 300/100 QD: SQV, ATV, RTV ↑ [11]	Invirase 500/r: 1500/100 QD có lẽ đủ: TDM [10]. An toàn: 2000/100 QD. SQV-BID có khả năng “thứ thứ” cao hơn.
FPV/r [12]	SQV 1000 + FPV/r 700/100 or 700/200 BID: không ảnh hưởng tới FPV, nhưng có ảnh hưởng tới SQV RTV 100: SQV ↓ 14 % RTV 200: SQV ↑ 12 %	RTV 100: FPV + SQV => không an toàn: TDM. RTV 200: FPV + SQV => an toàn.
IDV [13,14]	IDV 800 TID + liều duy nhất SQV: SQV ↑ 500 - 800 % [13,14]	Không đủ dữ liệu
LPV/r [3,15-17]	SQV 1000 + LPV/r 400/100 BID: đảm bảo nồng độ SQV và LPV	Tác dụng hiệp đồng
NFV [19,20]	SQV/r 1000/100 + NFV 1250 BID: NFV-M8 ↑ 270 %	Trong nghiên cứu này không cần chỉnh liều
TPV/r [21]	SQV 1000 + TPV/r 500/200 BID: SQV ↓ 70 % (Cmin 81 % ↓)	<b>Tránh phối hợp</b>
DRV/r [22]	SQV 1000 + DRV/r 400/100 BID DRV ↓ 26 %	<b>Tránh phối hợp</b>

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Invirase 500®, Hoffmann-La Roche.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
4. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
5. Boffito M, D’Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected adults receiving saquinavir hard gel (SQV)/ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
6. Sahai J, Cameron W, Salgo M, et al. Drug interaction study between saquinavir (SQV) and nevirapine (NVP). 4th National CROI 1997, Washington.
7. Crommentuyn KML, van Heeswijk RPG, Veldkamp AI, et al. Nevirapine once daily versus twice daily: implications for drug-drug interactions. Abstract 11, 11, 2nd Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2001, Noordwijk.
8. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir enhances saquinavir hard gel concentration in a ritonavir boosted once daily regimen. AIDS 2004; 18: 1292-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15362661>.
9. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel (invirase) when combined with atazanavir. Abstract 8.11, 4th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2003, Cannes. [http://216.198.241.125/hiv/upload\\_doc/2/4PK\\_Falcon\\_8.11.PDF](http://216.198.241.125/hiv/upload_doc/2/4PK_Falcon_8.11.PDF).
10. Winston A, Mallon P, Satchell C, et al. The pharmacokinetic profile and safety of SQV/r administered once daily with ATV or twice daily with a nucleoside backbone using the SQV 500 mg formulation in HIV-1 infected patients. Abstract 64, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lisbon.

11. von Hentig N, Haberl A, Lutz T, et al. Pharmacokinetic interactions of atazanavir (ATV) and saquinavir (SQV) in a ritonavir (RTV) boosted protease inhibitor therapy regimen. Abstract P276, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
12. Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg und 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. Abstract 608, 11th CROI 2004, San Francisco.
13. McCrea J, Buss N, Stone J, et al. Indinavir-saquinavir single dose pharmacokinetic study. 4th National CROI 1997, Washington.
14. Buss N. Saquinavir soft gel capsule (Fortovase): Pharmacokinetics and drug interactions. Abstract 354, 5th CROI 1998, Chicago.
15. La Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, et al. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy: pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12853756>.
16. Staszewski S, Dauer B, Von Hentig N, et al. The LopSaq study: 24 week analysis of the double protease inhibitor salvage regimen containing lopinavir plus saquinavir without any additional antiretroviral therapy. Abstract 583, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
17. Stefan C, Von Hentig N, Kurowski, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/Saquinavir. AIDS 2004; 18: 503-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15090803>.
18. Muirhead G, et al. A study to investigate the combined co-administration of P450 CYP 3A4 inhibitors and inducers on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 427,857. Abstract P 284, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
19. Squires K, Currier J, Clark R, et al. Final 48 week result of a phase 2, randomized study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of BID vs. TID nelfinavir and saquinavir in combination with lamivudine and stavudine in HIV-positive women. Abstract 330, 8th CROI 2001, Chicago.
20. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, et al. Pharmacokinetic interaction between saquinavir/r and nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-454, 44th ICAAC 2004, Washington.
21. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. German package insert: Prezista®, Firma Tibotec Pharmaceuticals Ltd.

## Stavudine - d4T, Zerit®

Thải qua thận: 34 - 43 %

Liều phê chuẩn: d4T 40 mg BID > 60 kg, 30 mg BID < 60 kg

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
AZT [1,2]	Đôi kháng	<b>Tránh phối hợp</b>
ddI [1,2]	Nguy cơ toan lactic, viêm tụy, bệnh lý thần kinh ↑	<b>Tránh phối hợp nếu được</b>

## Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

## Tenofovir - TDF, Viread<sup>®</sup> (thành phần của Truvada<sup>®</sup>)

Thải: qua thận, TDF được thải nhờ lọc cầu thận hoặc tiết chủ động qua ống thận.

Liều phê chuẩn: TDF 300 mg QD

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [3]	Không ảnh hưởng tới maraviroc	
<b>NRTIs</b>		
ddl [1,2,4,5]	xem ddl	<b>Tránh phối hợp. Nếu phải phối hợp thì theo dõi lipase và lactate</b>
ABC [6], FTC [7], d4T [8], 3TC [9]	Không có tương tác đáng kể	
<b>NNRTIs</b>		
EFV [9,24]	Không có tương tác đáng kể. Có lẽ biểu hiện thần kinh tâm thần tăng lên ở những người chuyển hóa EFV chậm	Không rõ bằng chứng
<b>PIs</b>		
ATV/r [10-14]	ATV 400 QD + TDF: ATV ↓ 25 % (Cmin 40 % ↓) TDF ↑ 24 % [11]  ATV/r 300/100 + TDF [10]: ATV ↓ 25 % (Cmin 23 % ↓, không rõ [12])	ATV/r 300/100 QD: uống với thức ăn. Boost ATV. (Nếu không sẽ có nguy cơ nồng độ thuốc dưới ngưỡng điều trị). Boosted ATV có nồng độ cao hơn 2 đến 4 lần so với ATV không tăng cường khi không có TDF [3].
DRV/r [23]	Người khỏe mạnh: TDF ↑ 22 % (Cmax 24 % ↑)	
FPV/r [15,16]	Không có tương tác đáng kể	
IDV [9]	Không có tương tác đáng kể	
LPV/r [17,18]	1. Người khỏe mạnh: TDF: 32 % ↑ (Cmax 15 % ↑), LPV/r: không đổi 2. Bệnh nhân đã từng điều trị: Cmin LPV 34 % ↓, Cmin RTV 44 % ↓	Trong các nghiên cứu lâm sàng không thấy tăng tác dụng phụ ở thận. TDM với LPV/r.
NFV [19]	Không có tương tác đáng kể	
RTV [17]	Không có tương tác đáng kể	
SQV/r [20,21]	Không có tương tác đáng kể	
TPV/r [22]	TPV/r 500/100 hoặc 750/200 BID + TDF [4]: TDF (tùy theo liều TPV): 11 % ↓ và 17 % ↓	<b>Tránh phối hợp</b>

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. [http:// www.tthivclinic.com](http://www.tthivclinic.com), General Hospital, Toronto, 2006.

2. German package insert: Viread®, Firma Gilead.
3. Muirhead G, et al. An investigation of the effects of tenofovir on the pharmacokinetic of the novel CCR5 inhibitor UK 247,587. Abstract P 282, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
4. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Tenofovir DF (TDF) and didanosine EC (ddl EC): investigation of pharmacokinetic (PK) drug-drug and drug-food interactions. Abstract LBPE9026, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
5. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston.
6. Blum MR, Begley J, Zong J, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between emtricitabine and tenofovir DF when co-administered to steady state healthy volunteers. Abstract A-1621, 43rd ICAAC 2003, Chicago. [http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1621\\_poster.pdf](http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1621_poster.pdf).
7. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Stavudine extendend release formulation and tenofovir disoproxil fumarate: lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract 602, 11th CROI San Francisco, 2004. <http://www.retroconference.org/2004/cd/abstract/602.htm>.
8. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. The pharmacokinetics of abacavir, a purine nucleotide analog, are not affected by tenofovir DF. AbstractA-1615, 43rd ICAAC 2003, Chicago. [http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1615\\_poster.pdf](http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1615_poster.pdf).
9. Kearney B, Flaherty J, Wolf J, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interactions between tenofovir DF and efavirenz, indinavir, lamivudine and lopinavir/ritonavir in healthy subjects. Abstract P171, 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection 2001, Athens.
10. Taburet A, Pickety C, Chazallon C, et al. interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2091-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15155205>.
11. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Pharmacokinetic evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. Abstract A-1616, 43rd ICAAC 2003, Chicago. [http://www.natap.org/2003/ICAAC/day6\\_1.htm](http://www.natap.org/2003/ICAAC/day6_1.htm).
12. Kruse G, Stocker H, Breske A, et al. Trough levels of six different atazanavir regimes in HIV-infected patients. Abstract 6.6, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
13. German package insert: Truvada®, Firma Gilead Sciences.
14. Agarwala S, Eley T, Villegas C, et al. Pharmacokinetic interaction between tenofovir and atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects. Abstract 16, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
15. Kurowski M, Walli R, Breske, et al. Co-administration of tenofovir 300 mg QD with fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg QD or 1400/200 mg QD does not affect amprenavir pharmacokinetics. Abstract 10, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
16. Peytavin G, Rouault A, Agher R, et al. Plasma concentrations of amprenavir, ritonavir and tenofovir in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) and tenofovir (300 mg QD) containing regimen. Abstract 32, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
17. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 ; 43(3): 278-83. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17079992>.
18. Breilh D, Rouzes A, Djabarouti S, et al. Pharmacokinetic drug interaction of lopinavir/ritonavir im combination with tenofovir in experienced HIV+ patients. Abstract A-445, 44th ICAAC 2004, Washington.
19. Kruse G, Esser S, Stocker H, et al. Tenofovir does not impair the pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-infected patients. Abstract A-446, 44th ICAAC 2004, Washington.



20. Ananworanich J, Siangphoe U, Mahanontharit A, et al. Saquinavir Cmin before and after switching NRTI to tenofovir in patients treated with once daily saquinavir-hard gel capsule/ritonavir 1600 mg/100 mg. Abstract 4.15, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15651763>.
21. Boffito M, D'Avolio A, Di Perri G, et al. Repeated pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected-adults receiving Saquinavir hard gel (SQV)/Ritonavir (RTV) 1000/100 mg BID. Abstract 4.19, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
22. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddl) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
23. Hoetelmans RM, Mariën K, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2007 [Epub ahead of print]. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17610528>.
24. Rotger M, Colombo S, Furrer H, et al. Does tenofovir influence efavirenz pharmacokinetics? Antivir Ther 2007; 12(1): 115-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17503755>.

### Tipranavir - TPV/r, Aptivus®

Chuyển hóa: TPV được chuyển hóa bởi men đồng phân CYP3A4 và cũng là một cơ chất của P-glycoprotein. Hơn nữa, TPV là chất cảm ứng của men đồng phân CYP3A4, của glucuronyltransferase, và của P-glycoprotein [1,2]. Bằng cách tăng cường với RTV, TPV trở thành một chất ức chế CYP3A4. Do vậy, tương tác giữa TPV/r và các thuốc đều cùng được chuyển hóa bởi CYP3A4 và vận chuyển bởi P-glycoprotein rất khó dự đoán.

Liều được phê chuẩn: TPV/r: 500/200 mg BID dùng với bữa ăn [1,2].

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [9]	TPV/r: không ảnh hưởng tới maraviroc	Không cần chỉnh liều
<b>NRTIs</b>		
ABC [2,3]	ABC ↓ 40 %	<b>Tránh phối hợp.</b> Chưa khẳng định được ý nghĩa lâm sàng.
AZT [1-4]	AZT ↓ 35 % (Cmax ↓ 46 - 61 %) TPV (Cmin ↓ 34 %) [4]	<b>Tránh phối hợp.</b> Chưa khẳng định được ý nghĩa lâm sàng.
ddI [1-4]	ddI ↓	ddI uống 2 giờ trước hoặc sau TPV/r.
TDF [1,2,4]	TPV/r 500/100 or 750/200 + TDF 300 QD [4]: TDF (phụ thuộc liều TPV): Cmax ↓ 23 - 38 %, TPV ↓ 11 - 17 %	Không cần chỉnh liều
<b>NNRTIs</b>		
EFV [2-4]	EFV ↓ 1 - 31 % [4] TPV ↓ (Cmin ↓)	Ít dữ liệu. Không cần chỉnh liều
NVP [5]	NVP ↓ 3 - 24 %	Ít dữ liệu. Không cần chỉnh liều

<b>Thuốc</b>	<b>Tương tác</b>	<b>Bàn luận</b>
<b>Pls</b>		
APV [6]	TPV/r 500/200 + APV 600 BID: APV ↓ 44 % (Cmin 56 % ↓)	<b>Tránh phối hợp</b>
ATV [8]	ATV 300 QD + TPV/r 500/100 BID: ATV ↓ 68 % (Cmin 81 % ↓) TPV (Cmin 75 % ↑)	<b>Tránh phối hợp</b>
IDV [2,7]	Ít dữ liệu	<b>Tránh phối hợp</b>
LPV/r [6]	TPV 500 + LPV/r 400/100 BID: LPV ↓ 55 % (Cmin 52 - 70 % ↓)	<b>Tránh phối hợp</b>
NFV [2]	Không có dữ liệu	<b>Tránh phối hợp</b>
SQV [2,6]	TPV/r 500/200 + SQV 1000 BID: SQV ↓ 76 % (Cmin 81 % ↓)	<b>Tránh phối hợp</b>

### Tài liệu tham khảo

1. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
2. German package insert: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
3. Goebel FD, Sabo JP, MacGregor TR, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Screen of Three Doses of Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) in HIV-Infected Patients on Stable Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), HIV DART. 2002, Naples.
4. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
5. Sabo J, MacGregor T, Lamson M, et al. Pharmacokinetics of tipranavir and nevirapine. Abstract 249, 10th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research 2004, Toronto.
6. Leith J, Walmsley S, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir, or lopinavir: interim analysis of B11182.51. Abstract 34, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
7. Leen C. Pharmacokinetics of indinavir when co-administered with tipranavir/ritonavir. Abstract P299, 7th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.
8. Sabo JP, Elgadi M, Wruck J, et al. The pharmacokinetic interaction between atazanavir/ritonavir and steady-state tipranavir/ritonavir in healthy volunteers. Abstract 41, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
9. Abel, et al. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetic of Maraviroc in healthy volunteers. Abstract LBPE 4.3/15, 10th EACS 2005, Dublin.

### Zalcitabine - ddC, HIVID<sup>®</sup> (ngừng từ 2006)

### Zidovudine - AZT, Retrovir<sup>®</sup> (thành phần của Combivir<sup>®</sup>, Trizivir<sup>®</sup>)

Chuyển hóa qua gan bởi glucuronosyltransferase

Thải qua thận

Liều phê chuẩn: AZT 250 mg hoặc 300 mg BID

<b>Thuốc</b>	<b>Tương tác</b>	<b>Bàn luận</b>
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Maraviroc [3]	Maraviroc 300 BID + AZT: không ảnh hưởng tới AZT	
<b>NRTIs</b>		
d4T [1]	Đối kháng	<b>Tránh phối hợp</b>
<b>NNRTIs</b>	Không có tương tác đáng kể	
<b>PIs</b>		<b>Tránh phối hợp nếu được</b>
TPV/r [2]	AZT ↓ 35 %	

### Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Retrovir®, Firma GlaxoSmithkline.
2. Roszk o PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir. Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Russell D, et al. The effect of maraviroc on the pharmacokinetic of AZT/3TC in healthy volunteers. Abstract 30, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

## Phần 2: ART + thuốc khác

### Kháng sinh

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Clarithromycin	Lý thuyết: clarithromycin ↑, PIs ↑ Tác dụng phụ: ví dụ ỉa chảy, thay đổi vị giác, QT kéo dài khi dùng ATV [4]  ATV/r, TPV/r: clarithromycin ↑, chất chuyển hóa của clarithromycin ↓, ATV ↑ 30 %, TPV ↑ 66 %	Thay thế bằng [1,7]: azithromycin (trừ: NFV). Giảm liều clarithromycin trong suy gan và suy thận.  ATV: <b>tránh phối hợp</b> hoặc giảm liều 50 % clarithromycin.  ATV, TPV: <b>tránh phối hợp</b> trong nhiễm H.-influenza-do chi có dạng chuyển hóa của clarithromycin là có tác dụng.
Erythromycin	Lý thuyết: PIs ↑, erythromycin ↑	Thay thế bằng: azithromycin [1,7] (trừ: NFV).
Azithromycin	NFV 750 TID [2,6]: azithromycin ↑ > 100 %, NFV ↓ 28 %	<b>Lưu ý:</b> tác dụng phụ của azithromycin .
<b>NNRTIs</b>		
Clarithromycin [1,2,8,9]	EFV, NVP: clarithromycin ↓, chất chuyển hóa của clarithromycin ↑, EFV ?, NVP ↑ 26 %, phát ban ↑	NVP: monitor liver function. EFV, NVP: thay thế bằng: azithromycin [1].
Erythromycin [1,5]	Lý thuyết: EFV, NVP ↑	<b>Lưu ý:</b> tác dụng phụ của EFV NVP. Thay thế bằng: azithromycin [4].
<b>NRTIs</b>		
Aminoglycosides	TDF: tăng độc tính thận	<b>Tránh phối hợp</b>
Atovaquone	AZT ↑ 35 % ± 23 %	Theo dõi tác dụng phụ của AZT
Clarithromycin	AZT ↓ 10 - 25 % [10]	Uống cách 2-4 giờ, theo dõi tác dụng phụ của AZT
Cotrimoxazole [3]	AZT: có lẽ tăng độc tính máu ↑	<b>Tránh phối hợp</b>
Dapsone [2,11]	AZT: có lẽ tăng độc tính máu ↑ d4T, ddI: nguy cơ bệnh lý dây thần kinh ↑	AZT, d4T, ddI: <b>tránh phối hợp</b>
Isoniazid [2]	d4T, ddI: nguy cơ bệnh lý dây thần kinh ↑	ddI: <b>tránh phối hợp.</b>
Pentamidine (i. v.)	d4T, ddI: độc tính tụy ↑ TDF: có thể tăng độc tính thận	D4T, ddI: <b>tránh phối hợp.</b> Bắt đầu d4T sau 1 tuần. TDF: theo dõi creatinine.
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Clarithromycin [12]	Maraviroc ↑	Giảm liều: maraviroc 150 BID.

### Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Invirase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
2. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
4. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with clarithromycin in healthy subjects. Abstract H-1717, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
5. Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112, <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.

6. Amsden GW, Foulds G. The pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. Abstract 1651, 40th ICAAC 2000, Toronto.
7. van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of clarithromycin in healthy volunteers. Abstract A-457, 44th ICAAC 2004, Washington.
8. Benedek ICH, Joshi A, Fiske WD, et al. Pharmacokinetic studies in healthy volunteers with efavirenz and the macrolide antibiotics, azithromycin and clarithromycin. Abstract 347, 5th CROI 1998, Chicago.
9. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV-positive patients. Abstract 374, 6th CROI 1999, Chicago.
10. Polis MA, Piscitelli SC, Vogel S, et al. Clarithromycin lowers plasma zidovudine levels in persons with HIV-infection. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1997; 41: 1709-14. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9257746>.
11. US Department of Health and Human Services (DHHS) and National Institutes of Health (NIH). The Living Document: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Retrieved April 14, 2004.
12. Maraviroc drug submission document. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4283b1-00-index.htm>.

## Thuốc chống trầm cảm

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	Lý thuyết: có lẽ PIs ↑, thuốc chống trầm cảm ↑ [1,2]	Theo dõi tác dụng kháng cholinergic, có lẽ phải giảm liều chống trầm cảm. Thay thế bằng citalopram
St. John's Wort	Lý thuyết: PIs ↓ [1,4]	<b>Tránh phối hợp.</b> Thuốc thay thế: citalopram.
<b>SSRI: citalopram</b>	Không có tương tác đáng kể	
SSRI: fluvoxamine	Lý thuyết: PIs ↑	Theo dõi tác dụng phụ của PI.
SSRI: fluoxetine [3]	Lý thuyết: fluoxetine ↑, PIs ↑ RTV (100 - 600 BID): hội chứng serotonin: sốt, thay đổi tâm thần, rung giật cơ, ỉa chảy, nôn	Nguy cơ tương tác cao hơn. Thời gian bán hủy dài: 4 ngày. Theo dõi độc tính.
SSRI: paroxetine	FPV/r: paroxetine ↓ 60 % [6], DRV/r: paroxetine ↓ 30 - 40 % [1, 11]	<b>Lưu ý.</b> theo dõi hiệu quả của paroxeti, có thể phải chỉnh liều paroxetine.
SSRI: sertraline	TPV/r: sertraline ↑ [1] DRV/r: sertraline (50 QD) ↓ 30 - 40 % [11]	Khoảng liều điều trị rộng: có thể phải chỉnh liều sertraline.
Trazodone	IDV, DRV/r, RTV: Lý thuyết: trazodone ↑ [5,7] triệu chứng ngất, mệt, nôn, hạ huyết áp	có thể phải giảm liều trazodone.
Venlafaxine	Lý thuyết: venlafaxine ↑, PIs ↑ Nghiên cứu: IDV ↓ 28 %, venlafaxine không đổi [9]	Dữ liệu không thống nhất về IDV. Theo dõi hiệu quả của venlafaxine, IDV: TDM.
Bupropion	Lý thuyết: bupropion ↑ Bupropion (150 - 300 QD) + NFV hoặc EFV hoặc RTV 100 mg: không có co giật kiểu động kinh [10]	Theo dõi tác dụng phụ của bupropion.
<b>NNRTIs</b>		
St. John's Wort	Lý thuyết: EFV ↓, NVP ↓ [1,8]	<b>Tránh phối hợp.</b>

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®.
2. Richelson E. Pharmacokinetic interactions of antidepressives. J Clin Psychiatry 1998; 59: 22-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9720479>.

- DeSilva KE, LeFlore DB, Marston BJ, et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001;15:1281-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11426073>.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355:547-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10683007>.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:414-22. <http://jcp.sagepub.com/cgi/content/abstract/43/4/414>.
- Blenke A, van der Lee M, Verweij-van Wissen C, et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. Abstract 13, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- de Maat MM, Hoetelmans RM, Mathot RA, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15:420-1. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11273226>.
- Levin GM, Nelson LA, DeVane CL, Preston SL. A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35:62-71. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12397887>.
- Eugen-Olsen J, Benfield T, Axen TE, et al. Effect of the serotonin receptor agonist, buspirone, on immune function in HIV-infected individuals: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials* 2000; 1:20-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11590486>.
- Sekar V, De Paepe E, De Marez E, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir (TMC114), a new protease inhibitor, and the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine and sertraline. Abstract P295, 8th Int Congr Drug Ther HIV Inf 2006, Glasgow.

### Thuốc uống điều trị tiểu đường

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Pioglitazone	Lý thuyết: PIs ↓, pioglitazone ↑ [2]	<b>Tránh phối hợp.</b> Thuốc thay thế: rosiglitazone.
Glimepiride, glipizide, repaglinide, rosiglitazone, tolbutamide	TPV/r: nồng độ dao động do mọi thuốc đều được chuyển hóa qua CYP-2C8, CYP-2C9 and -3A4 [1]	Theo dõi chặt đường máu

### Tài liệu tham khảo

- German package insert: Aptivus®, Firma Boehringer Ingelheim.
- Sahi J, Black CB, Hamilton GA, et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:439-46. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12642470>.

### Kháng histamine

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Astemizole, loratadine (> 20 mg), terfenadine	Lý thuyết: kháng histamine ↑ Nguy cơ QT kéo dài ↑ [1,3,4]	<b>Tránh phối hợp:</b> terfenadine, astemizole [3,4]. Lưu ý: loratadine > 20 mg. Thuốc thay thế: cetirizine [3,4].
<b>NNRTIs</b>		
Astemizole, loratadine (> 20 mg), terfenadine	Lý thuyết: antihistamines ↓↑ Nguy cơ QT kéo dài (EFV [1-3], NVP [2])	Xem trên.

### Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Fortovase®, Kaletra®, Prezista®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10444240>.
4. Abernethy DR, Barbey JT. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QT-prolongation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 96-103. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11240972>.

## Thuốc chống co giật

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Carbamazepine, phenytoin, primidone	Lý thuyết: PIs ↓ Carbamazepine ↑, phenytoin ↑, primidone ↑ [1-5] Báo cáo ca bệnh: LPV/r: carbamazepine ↑ 46 %. Độc tính carbamazepine: chóng mặt, ngủ gà, mất định hướng, thất điều, nôn xảy ra trong vòng 12 giờ. Thoái lui khi giảm liều carbamazepine [7]	<b>Tránh phối hợp:</b> carbamazepine, phenytoin, primidone. Thuốc thay thế: gabapentin, levetiracetam.
Lamotrigine	LPV/r: lamotrigine ↓ 56 % TPV/r, NFV: Lý thuyết: lamotrigine ↓	LPV/r: có thể làm tăng liều lamotrigine tới 200 % [5].
Valproic acid	Có thể LPV/r ↑ [4] Báo cáo ca bệnh: LPV/r + valproic acid 250 TID: sau 21 ngày cơn loạn thần đã thoái lui nhờ tăng liều valproic acid: 1500 [8].	Theo dõi chặt nồng độ valproic acid bị giảm đi khi dùng phác đồ có ritonavir-boosted PI.
Phenytoin	NFV: phenytoin ↓	TDM thuốc chống co giật [1,6].
<b>NNRTIs</b>		
Carbamazepine, phenytoin, primidone	Lý thuyết: EFV ↓, NVP ↓ Thuốc chống co giật ↓ [1]	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc TDM. Thuốc thay thế: gabapentin, levetiracetam, valproic acid, lamotrigine.
Oxcarbazepine	Lý thuyết: EFV ↓, NVP ↓ Thuốc chống co giật ↓ [1] Nghiên cứu: nồng độ EFV đảm bảo [9]	Không có bằng chứng
Valproic acid	Báo cáo ca bệnh: sau khi bắt đầu EFV, valproic acid ↓ 50 % [10]	Cơ chế chưa rõ
<b>NRTIs</b>		
Fosphenytoin, phenytoin, valproic acid	Độ thanh thải AZT ↓ 30 % phenytoin ↑↓, AZT ↑ 79 % [3]	TDM phenytoin. Theo dõi tác dụng phụ của AZT.

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Crixivan®, Kaletra®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Hugen PWH, Burger DM, Brinkmann K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral failure. Ann Pharmacother 2000; 34: 465-70. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10772431>.
3. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2004. <http://www.gsm.com>.
4. DiCenzo R, Petersen D, Cruttenden K, et al. Effect of Valproic Acid Coadministration on Plasma Efavirenz and Lopinavir Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48: 4328-31. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15504860>.
5. van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects Clin Pharmacol Ther. 2006;80: 159-68. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=15748098>.

- Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902>.
- Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and Nelfinavir. Ann Pharmacother 2006; 40:1190-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16720703>.
- Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. Ann Pharmacother 2006; 40:147-50. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16368918>.
- Goicoechea M, Best B, Capparelli E, et al. Concurrent use of efavirenz and oxcarbazepine may not affect efavirenz plasma concentrations. Clin Infect Dis 2006; 43:116-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16758435>.
- Saraga M, Preisig M, Zullino DF. Reduced valproate plasma levels possible after introduction of efavirenz in a bipolar patient. Bipolar Disord 2006; 8:415-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16879143>.

## Thuốc chống nấm

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Itraconazole Ketoconazole [1-5,7,8]	Lý thuyết: PIs ↑ Ketoconazole, itraconazole ↑	Theo dõi tác dụng phụ của PI và azole. ATV/r, DRV/r, LPV/r, TPV/r: Liều ketoconazole và itraconazole: < 200 mg/d. Thuốc thay thế: fluconazole (trừ: TPV/r). NFV, SQV: không phải chỉnh liều.
Voriconazole	RTV 100 BID + voriconazole: voriconazole ↓ 39 % TPV/r: voriconazole ↑↓ [1,8]	<b>Tránh phối hợp.</b>
Fluconazole [1,8]	Không có tương tác đáng kể (trừ TPV: fluconazole ↑ 56 %)	TPV/r: <b>lưu ý</b> , fluconazole không > 200 mg/d.
Caspofungin [1]	Không có tương tác đáng kể (trừ NFV)	NFV: có thể tăng liều caspofungin (50 mg) lên 70 mg QD.
<b>NNRTIs</b>		
Itraconazole Ketoconazole [10]	Lý thuyết: EFV ↑, ketoconazole, itraconazole ↓ NVP ↑ 28 %, ketoconazole ↓ 63 %	Thuốc thay thế: fluconazole [2].
Fluconazole	NVP ↑ 100 %, transaminases ↑ tới 500 % ở 25 % bệnh nhân [3].	TDM of NVP.
Voriconazole	EFV: voriconazole 77 % ↓, EFV ↑ 44 % [1,9]	NNRTIs: <b>tránh phối hợp.</b> NVP: không có dữ liệu.
<b>NRTIs</b>		
Fluconazole	AZT ↑ 74 % [4]	Theo dõi tác dụng phụ của AZT.
Amphotericin B [2]	TDF: có thể tăng độc tính thận	<b>Tránh phối hợp</b> , đặc biệt khi có tổn thương thận từ trước.
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Ketoconazole, itraconazole [11]	Ketoconazole 400 QD: maraviroc ↑ 500 %	Ketoconazole, itraconazole: maraviroc 150 BID.

## Tài liệu tham khảo

- German package insert: Aptivus®, Invirase®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
- Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
- O'Mara E, Randall D, Uderman H, et al. Steady-state pharmacokinetics interaction study between BMS-232632 and ketoconazole in healthy subjects. Abstract 1646, 40th ICAAC 2000, Toronto.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.



- Michalets E: Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. Ann Pharmacother 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.
- Kerr B, Yuen G, Daniels R, et al. Strategic approach to nelfinavir mesylate (NFV) drug interactions involving CYP3A metabolism. 4th National CROI 1997, Washington.
- Cardiello P, Samor T, Burger D, et al. Pharmacokinetics of lower doses of saquinavir soft gel caps (800 and 1200 mg BID) boosted with itraconazole in HIV+ patients. Antivir Ther 2003; 8: 245-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12924542>.
- van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. Abstract 20, 5th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
- German package insert: Vfend®, Firma Pfizer.
- Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazole. Abstract 12218, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc. Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

## Ergotamines và dẫn chất ergotamine (chống đau nửa đầu)

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Ergotamines, dẫn chất ergotamine	Lý thuyết: ergotamines ↑ [1] Nhiễm độc đe dọa tính mạng ↑	<b>Tránh phối hợp.</b> Thuốc thay thế: triptans.

### Tài liệu tham khảo

- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.

## Thảo dược, vitamins và thức ăn

Có ít dữ liệu về tương tác giữa ARV và thảo dược. Ngoài ra, tương tác cũng khó dự đoán do người ta chưa biết cách chuyển hóa của các chất đó. Trong nhiều tình huống phải tính đến các tương tác trên lý thuyết. Do đó, luôn phải lưu ý khi dùng ART cùng với thảo dược. Dưới đây là những tương tác được nghiên cứu nhiều nhất.

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs / NNRTIs</b>		
Nước nho [1]	IDV: 26 % ↓, APV ↓, SQV ↑	<b>Tránh phối hợp</b> [1].
Vitamin C (1 g)	IDV 800 TID: C <sub>min</sub> IDV 32 % ↓ (không rõ) [2]	<b>Tránh vitamin C liều cao kéo dài (&gt; 1 g/d).</b>
Viên tỏi: allicin 300 mg QD	SQV 1200 TID: SQV ↓ 51 % [3]	<b>Tránh phối hợp.</b>
Ginseng (sâm)	Lý thuyết: PIs, NNRTIs ↓ [4]	<b>Tránh phối hợp.</b>
St. John's Wort	PIs, NNRTIs ↓	<b>Tránh phối hợp.</b>

### Tài liệu tham khảo

- Shelton MJ, Wynn HE, Hewitt RG, DiFrancesco R. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects. J Clin Pharmacol 2001; 41:435-442. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11304900>.
- Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, et al. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. Abstract A-1610, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34:234-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11740713>.
- Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 Enzyme catalytic activity. Life Sci 1999; 65 (15): PL209-14. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10574228>.

## Các thuốc tim

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Chẹn calcium [1-3,6]	Lý thuyết: calcium antagonists ↑ Báo cáo ca bệnh: LPV/r + nifedipine 30 mg BID: độc tính nifedipine: mệt mỏi, tụt huyết áp, thiếu niệu, phù, tăng creatinine	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc giảm liều calcium antagonists.
Diltiazem	ATV: diltiazem ↑ 200 %	Giảm diltiazem 50 %.
Bosentan	Lý thuyết: PIs ↓	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc TDM. Thuốc thay thế: sildenafil (see PDE) [4,5].
Chống loạn nhịp [1-3]	Lý thuyết: thuốc chống loạn nhịp ↑ TPV/r: nguy cơ gây loạn nhịp đe dọa tính mạng	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc có thể giảm liều thuốc chống loạn nhịp và theo dõi chặt.
<b>NNRTIs</b>		
Chẹn calcium	Lý thuyết: calcium antagonists ↓↑	<b>Xem trên.</b>
Bosentan	Lý thuyết: NNRTIs ↓	<b>Xem trên.</b>
Chống loạn nhịp	Lý thuyết: thuốc chống loạn nhịp ↓↑	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc bắt đầu thuốc chống loạn nhịp với liều thấp.

## Tài liệu tham khảo

- German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Kaletra®, Prezista®, Telzir®.
- Rossi DR, Rathbun C, Slater LD. Symptomatic ortostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors. Ann Pharmacother 2002; 22: 1312-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12389881>.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, et al. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. Pneumologie 2002; 56: 665-72. <http://amedeo.com/lit.php?id=12442206>.
- Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>.
- Baeza MT, Merino E, Boix V, et al. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. AIDS 2007; 21:119-20. <http://amedeo.com/lit.php?id=7148983>.

## Thuốc an thần, gây ngủ

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Barbexaclone, phenobarbital	Lý thuyết: PIs ↓	<b>Tránh phối hợp</b> hoặc TDM.
<b>Benzodiazepines</b> (gồm alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam)	Lý thuyết: benzodiazepines ↑ Gây an dịu kéo dài, mất định hướng [1-4]	<b>Tránh phối hợp:</b> alprazolam, midazolam, triazolam. Thuốc thay thế: oxazepam, lorazepam, temazepam.
<b>NNRTIs</b>		
Barbexaclone,	Lý thuyết: EFV ↓, NVP ↓,	Xem trên.

phenobarbital	benzodiazepines ↓	
<b>Benzodiazepines</b> [1,5]	Lý thuyết: benzodiazepines ↓	Xem trên.
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Midazolam [6]	Maraviroc: không có tương tác đáng kể	

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®, Viracept®.
2. Tseng A. <http://www.thhivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
3. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction study of atazanavir with ritonavir in healthy subjects. Abstract H1716, 42nd ICAAC 2002, San Diego.
4. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
5. Michalets E. Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 1998; 18: 84-112. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9469685>.
6. Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc. Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

## Thuốc ức chế miễn dịch

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	Lý thuyết: thuốc ức chế miễn dịch ↑ [1,2]	Điều chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch: TDM.
Tacrolimus [1,2,4,5]	LPV/r: tacrolimus ↑ 2000 %	Xem trên.
	NFV: nồng độ tacrolimus thấp hơn 16 lần so với nhóm chứng HIV âm tính [2,6]	Xem trên.
Cyclosporine	SQV: cyclosporine 300 % ↑ [2,3]	Xem trên.
<b>NNRTIs</b>		
Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	EFV: thuốc ức chế miễn dịch có thể ↑ ↓ [7] NVP: Lý thuyết thuốc ức chế miễn dịch ↓	Xem trên.
<b>NRTIs</b>		
Cyclosporine, tacrolimus	Không có dữ liệu, có thể tăng độc tính thận	<b>Tránh phối hợp</b> , đặc biệt ở bệnh nhân có tổn thương thận từ trước.

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Kaletra®, Prezista®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Brinkmann K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between Saquinavir and Cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 914-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9867740>.
4. Jain AB, Venkataraman R, Eghtesad B, et al. Effect of co-administered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003, 9: 954-60. <http://amedeo.com/lit.php?id=12942457>.
5. Faivre L, T. H., Vincent I, Abbara C, et al. Potent drug interactions between tacrolimus and lopinavir/ritonavir therapy in HIV-infected liver transplant recipients. Abstract 26, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
6. Jain AK, Venkataraman R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002, 8: 841-5. <http://amedeo.com/lit.php?id=12200788>.
7. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, et al. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002, 16: 505-6.

## Các thuốc điều trị thay thế (methadone, buprenorphine)

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>Pis</b>		
Methadone [2,4-8, 15]	ATV/r, FPV/r, SQV/r: không có tương tác đáng kể	
	LPV/r: methadone ↓ 36 % [3] TPV/r: methadone ↓ 50 % [13] DRV/r: R/S-methadone ↓ 16/24 %, 25 % bệnh nhân có hội chứng cai [14]	LPV/r, NFV, TPV/r, DRV/r: theo dõi hội chứng cai. Nếu cần, chỉnh liều methadone.
Buprenorphine [17,18]	Báo cáo ca bệnh: ATV/r + buprenorphine 8, 12, 14 mg: Buprenorphine ↑ độc tính: an dụi, ngủ gà, giảm tập trung, giảm năng lực tâm thần [16] LPV/r + sustained-release bupropione 100 mg: buprenorphine ↓ 57 % chất chuyển hóa có hoạt tính ↓ 50 % [17]	ATV/r: dose reduction of buprenorphine perhaps necessary.  LPV/r: dữ liệu không nhất quán. Theo dõi hội chứng cai. Có thể phải tăng liều buprenorphine [18].
<b>NNRTIs</b>		
Methadone [3]	EFV: methadone ↓ 60 %	Tăng liều methadone. Giảm liều methadone khi dừng EFV.
	NVP: methadone ↓, sau 4 - 10 ngày: hội chứng cai opiate [1,9,10]	Tăng liều methadone theo đơn vị 10 mg.
Buprenorphine [19]	EFV: buprenorphine ↓ 49 % Không có hội chứng cai trong 15 ngày	Hội chứng cai có thể xuất hiện sau 15 ngày: theo dõi chặt
<b>NRTIs</b>		
Methadone	AZT ↑ 41 % [3]	Theo dõi tác dụng phụ của AZT.
	ddI ↓ 41 % [11]	Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ
	TDF: không có tương tác đáng kể [12]	

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Agenerase®, Viracept®, Viramune®.
2. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005; 19:1635-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=16184033>.
3. Antoniou T, Lin-in Tseng. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals Pharmacother* 2002; 36: 1598-613. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12243611>.
4. Smith PF, Booker BM, Difrancesco R, et al. Effect of methadone or LAAM on the Pharmacokinetics of nelfinavir & M8. Abstract A-491, 41st ICAAC 2001, Chicago.
5. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Ann Pharmacother* 2000; 20: 93-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10641980>.
6. Shelton M, Cloen D, Berenson C, et al. The effects of once daily saquinavir/mini-dose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone isomers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 293-304. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14973306>.
7. Shelton MJ, Cloen D, Berenson C, et al. Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir: effects on unbound methadone and alpha1-acid glycoprotein. Abstract A492, 41st ICAAC 2001, Chicago.
8. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *JAIDS*. 2001; 27: 153-60. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11404537>.
9. Altice FL, Friedland GH, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10371177>.

10. Clarke S, Mulcahy F, Back D, et al. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practise. Abstract 88, 7th CROI 2000, San Francisco.
11. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. JAIDS 2000; 24: 241-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10969348>.
12. Smith P, Kearney B, Cloen D. Tenofovir DF does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of methadone. Abstract 869, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Paris.
13. Sabo JP. Stereoselective pharmacokinetic of Metadone after coadministration after coadministration steady-state Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid in healthy volunteers. Abstract 42, 7th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2006, Lissabon.
14. Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir, a new protease inhibitor, and methadone. 8th Inter Congress on Drug Ther in HIV Inf 2006, Glasgow.
15. Cao Y, Wire M, Lou Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers following co-administration with fosamprenavir and ritonavir in opioid-dependent subjects. Abstract 72, 8th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.
16. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus Ritonavir. AIDS, 2006;20:783-4.
17. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 69-75. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17186001>.
18. McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. Clin Infect Dis 2006; 43: S235-46. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17109310>.
19. McCance-Katz EF, Pade P, Friedland, et al. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. Abstract 653, 12th CROI 2005, Boston.

## Thuốc chống loạn thần

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Bao gồm chlorprothixene, flupendixol, haloperidol, pimozide, risperidone, sertindole	Lý thuyết: thuốc chống loạn thần ↑ [1-4] TPV, DRV: nguy cơ các phản ứng nặng đe dọa tính mạng như loạn nhịp tim	<b>Tránh phối hợp:</b> pimozide. Các thuốc chống loạn thần khác: theo dõi tác dụng phụ. Tốt hơn: các thuốc chống loạn thần không điển hình (ít tác dụng kháng phó giao cảm hơn).
<b>NNRTIs</b>		
Các thuốc chống loạn thần (xem trên) [1,2]	1. Lý thuyết: thuốc chống loạn thần ↓↑ 2. Clozapine (chất chuyển hóa ↑) 3. pimozide: QT-kéo dài	Xem trên.

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Prezista®, Sustiva®, Telzir®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Tseng AL, Foisy MM. Significant Interactions with New Antiretrovirals and Psychotropic Drugs. Ann Pharmacother 1999; 33: 461-73. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10332538>.
4. Pratt CM, Mason J, Russell T. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. Am J Cardiol 1999; 84: 278-9. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10335761>.

## Thuốc uống tránh thai

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Ethinylestradiol (EE), norethindrone (NE)	LPV/r: EE ↓ 42 %, NE ↓ 17 % [1,2] NFV: EE ↓ 47 %, NE ↓ 18 % [1] TPV/r: EE ↓ 50 % [1] DRV: EE ↓ 44 %, NE 14 % ↓ [1]	<b>Tránh phối hợp.</b> không dùng thuốc tránh thai loại hormone. Dùng các biện pháp khác.
	ATV: EE ↑ 48 % NE ↑ 110 % RTV: EE ↓ [2]	Theo dõi tác dụng phụ hormone, có thể phải giảm liều.
	FPV/r: EE ↑ 32 %, NE ↑ 18 % APV ↓ 22 % (Cmin 20 % ↓) [1]	FPV/r: <b>tránh phối hợp</b> do nồng độ APV có thể giảm đi.
	IDV: EE ↑ 24 %, NE ↑ 26 % [2]	Không cần chỉnh liều
	SQV: không có ảnh hưởng tới nồng độ SQV nếu chỉ dùng liều duy nhất SQV [3]	Không đủ dữ liệu. Dùng các biện pháp tránh thai khác
<b>NNRTIs</b>		
Ethinylestradiol (EE), norethindrone (NE) [1,4]	EFV: EE ↑ 37 % [1] NVP: EE ↓ 29 %, NE ↓ 18 % [4]	Nghiên cứu chưa hoàn thành Dùng các biện pháp tránh thai khác
Medroxyprogesterone acetate [6]	EFV, NVP: không có tương tác đáng kể	
<b>NRTIs</b>		
TDF [5]	không có tương tác đáng kể	
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Ethinylestradiol 30 µg, levonorgestrel 100 µg [7]	Maraviroc 100 BID: không có tương tác đáng kể	

## Tài liệu tham khảo

- German package insert: Agenerase®, Aptivus®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®, Viracept®.
- Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
- Frohlich M, Burhenne J, Martin-Facklam M, et al. Oral contraception does not alter single dose saquinavir pharmacokinetics in women. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 244-52. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=14998420>.
- Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome 2002; 29: 471-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11981363>.
- Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Tenofovir DF and oral contraceptives: Lack of a pharmacokinetic drug interaction. Abstract A-1618, 43rd ICAAC 2003. Chicago. [http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1618\\_poster.pdf](http://www.thebody.com/confs/icaac2003/pdfs/A-1618_poster.pdf).
- Cohn SE, Park JG, Watts DH, et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. Clin Pharmacol Ther. 2007; 8:222-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=7192768>.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction for maraviroc. Abstract 76, 6th Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.

## Phosphodiesterase type 5 (PDE 5) inhibitors

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Sildenafil [1-5,7]	Sildenafil (liều duy nhất 100 mg) + RTV 500 BID: sildenafil ↑ 1000 %	PIs: Sildenafil: 25 mg mỗi 48h.
	IDV: sildenafil (25 mg) ↑ 304 %	IDV: sildenafil 12.5 mg mỗi 48h [2,6].
Tadalafil	TPV/r, DRV/r: tadalafil ↑ [1]	DRV/r: tadalafil 10 mg mỗi 72h.

Vardenafil	TPV/r, DRV/r: vardenafil ↑ [1] IDV: vardenafil ↑ 1600 %, IDV ↓ 30 % [2]	DRV/r: vardenafil 2.5 mg mỗi 72h.
<b>NNRTIs</b>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Lý thuyết: PDE5 inhibitors ↓↑	Liều khởi đầu thấp nhất. Chính liều theo từng cá nhân
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
PDE5-Inhibitors	Không có tương tác đáng kể	

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Invirase®, Kaletra®, Prezista®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Nandwani R, Gourlay Y. Possible Interaction between sildenafil and HIV combination therapy. Lancet 1999; 353: 840. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10459981>.
4. Schippers EF, Eugen PW, den Hartigh J, et al. No drug drug interaction between nelfinavir and indinavir mefloquine in HIV-1 infected patients. AIDS 2000; 14: 2794-5. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11125902>.
5. Bratt G, Stahle L. Sildenafil does not alter nelfinavir pharmacokinetics. Therapeutic Drug Monitoring 2003; 25: 240-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12657921>.
6. Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildefanil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. AIDS 1999; 13: 101-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10546851>.
7. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildefanil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 99-107. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9161669>.

## Thuốc ức chế bơm proton (PPIs), ức chế H2, kháng acid

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>Pis</b>		
PPIs, H2-blockers, antacids	Lý thuyết: ATV ↓ [3], NFV ↓ [13], IDV ↓ [1], TPV/r ↓ [1] (Pis cần pH acid)	<b>Tránh phối hợp:</b> PPIs. Uống thuốc ức chế H2 cách 10 giờ và TDM Kháng acid: cách 2 giờ.
	Không tương tác: LPV/r viên nén [9], FPV [6], DRV [5]	
Antacids	Lý thuyết: ATV ↓, IDV ↓ [1], TPV/r ↓ 25 - 29 % [11]	ATV, IDV, TPV/r: uống kháng acid cách 2 giờ so với PI.
PPIs: omeprazole 40 mg	ATV ↓ 76 % (Cmin 78 % ↓) [3] NFV, chất chuyển hóa ↓ (Cmin ↓) [13] IDV ↓ [8] Người khỏe mạnh: SQV ↑ 82 % [12], Bệnh nhân HIV+: SQV ↑ 57 % [14]	ATV, NFV: <b>tránh phối hợp.</b> IDV: TDM. Theo dõi tác dụng phụ của SQV.
H2-blocker: cimetidine 400 BID	Lý thuyết: cimetidine ↑ SQV 1200 TID vs. SQV 1200 BID: SQV ↑ 120 % [10]	Pis: <b>tránh phối hợp.</b> Thuốc thay thế: ranitidine, famotidine.
Ranitidine	FPV/r: APV ↓ 18 - 30 % [1,7]	Interaction unlikely.
Famotidine	1. ATV 400 QD: ATV ↓ 40 - 50 % 2. ATV/r 300/100 QD: Nồng độ ATV tương tự ATV/TDF QD 3. ATV/r 400/100 QD: nồng độ ATV tương tự ATV/r 300/100 QD [4]	ATV/r: uống thuốc ức chế H2 cách ATV ít nhất 10 giờ và phải tăng cường ATV.
Cisapride	Nguy cơ QT kéo dài ↑ [1]	<b>Tránh phối hợp.</b>
<b>NNRTIs</b>		
Cimetidine [2]	Lý thuyết: EFV, NVP ↑	Thuốc thay thế: ranitidine.

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Prezista®, Telzir®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Warning letter from Bristol Myers-Squibb, Dezember 2004.
4. Agarwala S, Child M, Wang Y, et al. Pharmacokinetic effect of famotidine on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 11, 6<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
5. [Sekar VJ, Lefebvre E, De Paep E](#). Pharmacokinetic interaction between darunavir boosted with ritonavir and omeprazole or ranitidine in human immunodeficiency virus-negative healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:958-61. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17210768>.
6. Selton MJ, Wire MB, Lou Y, et al. Co-administration of esomeprazole (ESO) with fosamprenavir (FPV) has no impact on steady-state plasma amprenavir (APV) pharmacokinetics (APV10031). Abstract 24, 6<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
7. Ford SL, Wire MB, Lou Y, et al. The effect of antacids and ranitidine on the pharmacokinetic of GW433908 (APV10007). Abstract A-1606, 43<sup>rd</sup> ICAAC 2003, Chicago.
8. Burger DM, Hugen PW, Kroon FP, et al. Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. AIDS 1998; 12: 2080-2. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9814882>.
9. Chiu YL, Klein CE, Woodward WC. Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2007; 21:247-51. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17461719>.
10. Boffito M, Trentini, Raiteri R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1081-4. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12461038>.
11. van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
12. Winson A, Back D, Flechter C. Effect of omeprazole on the pharmacokinetic of saquinavir 500 mg formulation in healthy male and female volunteers. AIDS 2006; 20:1401-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16791014>.
13. Fang A, et al. Omeprazole significantly decreases Nelfinavir Systemic exposure in healthy subjects. Abstract A-384, 46<sup>th</sup> ICCAC 2006, San Francisco.
14. Singh K, Dickinson L, Back D, et al. Saquinavir plasma pharmacokinetics during co-administration with omeprazole in HIV infected subjects. Abstract 62, 8<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2007, Budapest.

## Statins (thuốc hạ lipid)

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Lovastatin, simvastatin [1,9]	Lý thuyết: statins ↑ [3,6-8] NFV: simvastatin (20 mg) ↑ 506 % SQV/r 400/400 BID: simvastatin (40 mg) ↑ 3059 % [10] Báo cáo ca bệnh: tiêu cơ vân, suy thận cấp với ATV 400, simvastatin (80 mg) [17]	<b>Tránh phối hợp:</b> simvastatin, lovastatin [2].  Thuốc thay thế: pravastatin (DRV/r: liều khởi đầu thấp), fluvastatin.
Atorvastatin [1,5,9,10-12]	NFV < FPV/r < TPV/r: atorvastatin ↑ (10 mg) 75 - 936 % LPV/r: atorvastatin ↑ (20 mg) 590 % DRV/r: atorvastatin (10 mg) ↓ 15 % so với atorvastatin (40 mg) đơn thuần SQV/r 400/400 BID: atorvastatin (40 mg) ↑ 450 % [10]	Khởi liều atorvastatin thấp (10 mg) [2]. Thuốc thay thế: pravastatin ( DRV/r: liều khởi đầu thấp), fluvastatin.
Pravastatin	LPV/r: pravastatin (20 mg) ↑ 30 % DRV/r: pravastatin (40 mg) ↑ 80 - 500 % [16] SQV/r 400/400 BID: pravastatin (40 mg) ↓ 35 % [10]	DRV/r: khởi liều pravastatin thấp.



NNRTIs		
Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	EFV: statins ↓ 40 - 58 % [3,7,13] NVP: Lý thuyết: statins ↓ [4,14,15]	Thuốc thay thế: pravastatin, fluvastatin.

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Viracept®.
2. Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>.
3. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz S. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002; 16: 569-77. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11873000>.
4. Tseng A. <http://www.tthivclinic.com>, General Hospital, Toronto, 2006.
5. Wire MB, Baker KL, Moore KHP, et al. The pharmacokinetic interaction of GW 433908 with atorvastatin and 908/ritonavir with atorvastatin (APV 10013). Abstract A1622, 43<sup>rd</sup> ICAAC 2003, Chicago.
6. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, et al. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Abstract 1644, 40<sup>th</sup> ICAAC 2000, Toronto.
7. Doser N, Kubli S, Telenti A et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. AIDS 2002; 16: 1982-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12351967>.
8. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. Clin Infect Dis 2000; 31: 1216-24. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11073755>.
9. Hsyu PH, Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3445-50. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11709322>.
10. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Abstract LB6, 7<sup>th</sup> CROI 2000, San Francisco.
11. van Heeswijk RP, Sabo J, Cooper C, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. Abstract 5.2, 5<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2004, Rome.
12. Hoetelmans R, Lasure A, Koester A, et al. The effect of TM-C114, a potent next generation HIV protease inhibitor with low-dose Ritonavir on Atorvastatin. Pharmacokinetics. Abstract H-885, 44<sup>th</sup> ICAAC 2004, Washington.
13. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: results of ACTG A5108 study. Abstract 603, 11<sup>th</sup> CROI 2004, San Francisco.
14. Robinson P, Gigliotti M, Lamson M, et al. Effect of the reverse transcriptase inhibitor nevirapine, on the steady-state pharmacokinetics of clarithromycin in HIV positive patients. Abstract 374, 6<sup>th</sup> CROI 1999, Chicago.
15. Lamson M, Robinson P, Gigliotti M, et al. The pharmacokinetic interactions of nevirapine and ketoconazole. Abstract 12218, 12<sup>th</sup> World AIDS Conference 1998, Geneva.
16. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, et al. Drug-drug interaction between pravastatin and various drugs via OATP1B1. Drug Metab Dispos 2006; 34:1229-36. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=16595711>.
17. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med 2007;20:411-6. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=17615423>.

## Thuốc chống lao

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>PIs</b>		
Rifampicin [1,2]	APV, IDV, LPV/r ↓ 75 - 89 % Lý thuyết: TPV, DRV ↓ SQV/r: 11 có triệu chứng phá hủy tế bào gan [2,3]	<b>Tránh phối hợp.</b> Tác dụng phụ: ví dụ tăng transaminases, yếu mệt, chóng mặt, phát ban, sưng má.

Rifabutin	Các nghiên cứu với PI không tăng cường [1,2]: ATV, FPV, IDV, SQV, DRV: rifabutin ↑ 173 - 200 % IDV ↓ 33 %, SQV ↓ 40 %, DRV ↓ Các nghiên cứu với PI tăng cường [1,2,4]: LPV/r, TPV/r: rifabutin ↑ 300 %	<b>Lưu ý:</b> PI không tăng cường do nồng độ không đạt mức điều trị. PI/r liều cấp phép + rifabutin 150 mg 3 lần/tuần: Nếu có tác dụng phụ, giảm liều rifabutin.
	NFV 750 TID + rifabutin 300 QD: rifabutin ↑ 207 %, NFV ↓ 32 % [2]	Ngoại trừ: NFV 1250 BID + rifabutin 150 mg QD.
<b>NNRTIs</b>		
Rifampicin	EFV ↓ 26 % [1,2,5,6]  NVP: Cmin 68 % ↓ [2,7,8]	EFV: <b>có thể</b> . EFV 800 QD; bệnh nhân < 60 kg EFV 600 QD, TDM. NVP: <b>tránh phối hợp</b> .
Rifabutin	EFV: rifabutin ↓ 38 % [1]  NVP: Không có tương tác đáng kể [2]	EFV: rifabutin: 450 QD hoặc 600 uống 2 hoặc 3 lần/tuần  NVP: không chỉnh liều.
<b>CCR5-Inhibitors</b>		
Rifampicin	Maraviroc 100 BID + rifampicin 600 QD: maraviroc ↓ 67 % [9]	Maraviroc 600 BID.
Rifabutin		Maraviroc 600 BID [10].

## Tài liệu tham khảo

- German package insert: Crixivan®, Kaletra®, Prezista®, Sustiva®.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2004; 53:37. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11795500>.
- Warning letter from Hoffmann-La Roche.
- van Heeswijk RP, Sabo J, MacGregor TR, et al. The pharmacokinetic interaction between single-dose rifabutin and steady-state tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID in healthy volunteers. Abstract A-456, 44<sup>th</sup> ICAAC 2004, Washington.
- Sheehan NL, Richter C, Koopmans P, et al. Efavirenz is not associated with subtherapeutic EFV concentrations when given concomitantly with rifampin. Abstract 28, 6<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Almond L, Gibbons S, Davies G, et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM service: Factors influencing Efavirenz concentrations in patients taking Rifampicin. Abstract 19, 6<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec.
- Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. JAIDS 2001; 28: 450-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=11744833>.
- Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis [letter]. AIDS 2003; 17: 637-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=12598789>.
- Abel S, Russell D, Ridgway C, et al. Overview of drug-drug interaction data for Maraviroc, Abstract 76, 6<sup>th</sup> Int Worksh Clin Pharmacol HIV Ther 2005, Quebec
- Maraviroc FDA submission document. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4283b1-00-index.htm>

## Thuốc kháng virus

Thuốc	Tương tác	Bàn luận
<b>NRTIs</b>		
Aciclovir	AZT: tăng mệt mỏi [2] TDF: tăng độc tính thận	TDF: theo dõi creatinine [1].
Cidofovir	AZT: độc tính huyết học ↑ [3] TDF: tăng độc tính thận	AZT: xem probenecid. TDF. Theo dõi creatinine [1].
Foscarnet	AZT: nguy cơ thiếu máu ↑ [4] (ít hơn so với ganciclovir) TDF: tăng độc tính thận	AZT: <b>tránh phối hợp, nếu được</b> . TDF: theo dõi creatinine [1].
Ganciclovir, Valaciclovir	AZT: độc tính huyết học ↑ [5,6]	AZT: <b>tránh phối hợp, nếu được</b> .

	ddI: nguy cơ toan lactic và viêm tụy ↑ Ganciclovir i. v.: ddI ↑ 70 % [6,12,13] TDF: tăng độc tính thận	Thay thế: foscarnet + AZT, ganciclovir + ddI. ddI: theo dõi chặt amylase, lipase và lactate.  TDF: theo dõi creatinine [1].
Interferons	AZT: độc tính huyết học ↑ [7]	Có thể giảm AZT.
Ribavirin	AZT: đối kháng AZT in-vitro, các báo cáo ca bệnh in vivo cho thấy có tăng VL, tăng nguy cơ độc ty thể [8]. d4T: đối kháng in vitro; in vivo nguy cơ toan lactic và độc tính huyết học ↑ [9-11] ddI: in vitro: ddI + ribavirin: chất chuyển hóa ↑, toan lactic, viêm tụy ↑↑ [1] TDF: chưa có tương tác được biết [14]	AZT: <b>tránh phối hợp.</b>  d4T: <b>tránh phối hợp.</b> Theo dõi chặt amylase, lipase và lactate. ddI: <b>tránh phối hợp.</b>

## Tài liệu tham khảo

1. German package insert: Videx®, Viread®.
2. Cooper DA, Pehrson PO, Pedersen C, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as co-therapy with aciclovir for the treatment of AIDS and AIDS-related complex: a double-blind randomized trial. AIDS 1993; 7:197-207. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=8096703>.
3. Bach MC. Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and aciclovir for AIDS. N Engl J Med 1987; 317: 547. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=3468354>.
4. German package insert: Foscavir®, Firma Astra Zeneca.
5. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. Ann Intern Med 1990; 113: 111-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=2163228>.
6. Cimocho PJ, Lavelle J, Pollard R, et al. Pharmacokinetics of oral ganciclovir alone and in combination with zidovudine, didanosine and probenecid in HIV-infected subjects. JAIDS 1998; 17: 227-34. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9495222>.
7. Ruedy J, Schlechter M, Montaner JS. Zidovudine for early HIV-infection: who, when, and how? Ann Intern Med 1990; 112: 721-3. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=1970465>.
8. Sim SM, Higgard PG, Sales SD, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. AIDS Res Hum Retr 1998; 14: 1661-7. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9870320>.
9. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Lack of interference between ribavirin und nucleoside analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. AIDS 2000; 14: 1857-8. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=10985327>.
10. Hittinger G. Mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. Abstract TuPeB4516, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
11. Smith DM, Puoti M, Sulkowski, et al. Symptomatic hyperlactatemia during a large Hepatitis C treatment trial in HIV/HCV co-infected participants on stable antiretroviral therapy. Abstract MoOrB1059, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
12. Jung D, Griffy K, Dorr A, et al. Effect of high dose oral ganciclovir on didanosine disposition in HIV-positive patients. J Clin Pharmacol 1998; 38: 1057-62. <http://www.amedeo.com/lit.php?id=9824788>.
13. Frascino RJ, Gaines Griffy K, Jung D, et al. Multiple dose crossover study of IV ganciclovir induction dose (5mg/kg IV pro 12h) and didanosine (200 mg pro 12h) in HIV-infected persons. Abstract 27, 3th CROI 1995, San Francisco.
14. Kearney B, Benhamou Y, Flaherty J, et al. Lack of systemic or renal drug interactions of tenofovir DF with ribavirin or adefovir dipivoxil. Abstract 69, 15th Int AIDS Conf 2004, Bangkok.