



(NHÓM KHÁNG VIRUS SAO CHÉP NGỌC)

Virus gồm có loài 1 hoặc 2 chuỗi ADN hoặcARN đúc bắc trong một vỏ protein gọi là capsid. Một số virus có vỏ lipoprotein, và giống nhau capsid, vỏ này có thể chứa các protein kháng nguyên. Virus bắt buộc phải sống ký sinh trong tế bào vật chủ, sẽ sao chépคล้า chúng phả thuỷc chay vào các quá trình tăng复印 của tế bào vật chủ.

- Loại ADN virus như poxvirus (gây bệnh đờm mùa), herpesvirus (gây thuỷ đờm, herpes, zona), adenovirus (viêm kết mạc, viêm họng), hepa AND virus (viêm gan B) và papillomavirus (hết cám). Sau khi thâm nhập đúc vào nhân tế bào vật chủ, ADN virus đúc sao mầm vào ARNm bằng ARNm polymerase của tế bào vật chủ, ARN m đúc đích mầm theo cách thông thường của tế bào vật chủ thành các protein đúc hilux của virus. Riêng virus đờm mùa, do có ARN polymerase riêng nên có thể sao chép ngay trong bào tủyng của tế bào vật chủ.
- Loại ARN virus gồm rubellavirus (gây bệnh sởi Đức [German measles], rubeon), rhabdovirus (bệnh dại), picoARNvirus (bệnh bội liết, viêm màng não, cảm lạnh), arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa), arbovirus (sốt vàng), orthomyxovirus (cúm), paramyxovirus (sởi, quai bị). Vì ARN virus, việc sao chép trong tế bào vật chủ sẽ đích vào hoắc là các enzym trong virion (hết virus) đúc tăng复印 ARN m cho nó, hoặc là ARN virus đúc dùng nhau chính ARN m của nó. ARNm đúc đích mầm thành các protein virus, kia là ARN polymerase, enzym chi phối sự tăng复印 của nó.

Một nhóm ARN virus trong loài này là retrovirus có chìa enzym reverse transcriptase (enzym sao mã ngược), tạo ADN từ ARN virus. Sau đó,ARN sao ADN tích hợp vào genom (bộ gen) của virus (lúc đó gọi là provirus) và được sao mã thành cassis ARN genom và ARN mRNA để合成 các protein virus (HIV).

Trong nhiều bệnh nhân bị virus, đónh điều trị cản sao chép chìa virus là vào ngay trước lúc triều chung lâm sàng xuất hiện. Vì vậy, điều trị lâm sàng thường là phái bài thuốc điều trị sớm. Các thuốc kháng virus có thể ngăn chặn sự xâm nhập chìa virus vào tế bào và phái có hoạt tính với virus trong tế bào, nghĩa là phái có tính đặc hiệu.

Đến vào các bước trong quá trình sao chép, nhân đôi chìa virus mà nghiên cứu các thuốc kháng virus, theo bảng 15.1.

Thuốc kháng virus sao chép ngược (Antiretroviral agents): thuốc chung HIV.

HIV (human immunodeficiency virus) là virus sao chép ngược. ARN tấn công vào các tế bào lympho CD4, đặc biệt là tế bào và tế bào tủy kinh sống nhánh (dendritic cells). Nghiên cứu vòng đời chìa HIV trong tế bào chính là tìm mức tiêu tác đặc trưng chìa thuốc.

Bảng 15.1: Các giai đoạn sao chép chìa virus và mức tiêu tác đặc trưng chìa thuốc chung virus

580) {this.resized=true; this.width=580;}" alt="Hình ảnh tại www.benhhoc.com"

src="http://www.benhhoc.com/attachment.php?fid=283" />

580) {this.resized=true; this.width=580;}" alt="Hình ảnh tại www.benhhoc.com"

src="http://www.benhhoc.com/attachment.php?fid=233" />

Hình 15.1. Quá trình phát triển chìa HIV trong tế bào vât chung

1) Virus giao vào các receptor CD 42) Hòa màng và thoát vi chìa virus

3) Sao chép ngược tách ARN → ADN 4) Tích hợp chìa ADN virus vào ADN vât chung

5) Sao mã mRNA hay tổng hợp protein chìa virus

6) Lập ráp hay tổng hợp chất chìa virus và nhạy chung; j: ARN virus;

j. ARN và enzym reverse transcriptase.

Qua hình trên, vui lý thuyết, có thể nghiên cứu các thuốc tác động vào các khâu sau:

- Ngăn chìa virus giao vào các receptor tế bào (1)

- Ngăn chìa sê hòa màng và thoát vi chìa virus (2)

- Kìm hãm chìa sao chép ngược tách ARN (3)

- Ngăn chìa sê tích hợp chìa ADN virus vào ADN chìa tế bào vât chung (4).

- Ngăn chìa sê sao mã mRNA hay tổng hợp protein chìa virus (5)

- Kìm hãm sê lập ráp hay tổng hợp chất chìa virus và mRNA nhạy chung (6).

Tất cả các giai đoạn trên đều có nhung các chìa đặc hiệu riêng cho HIV, và nhung có thể tìm ra các thuốc chìa thích hợp cho từng giai đoạn. Tuy nhiên, do nhu cầu khó khăn, các nghiên cứu hiện nay phòm lõi trung vào các loài thuốc chìa enzym sao chép ngược (reverse transcriptase- RT), protease và integrase.

RT là enzym có tác dụng chuyển đổi ARN chìa HIV thành mRNA kép ADN (giai đoạn 3 trên số đếm) trước khi xâm nhập vào nhu mạc cổ họng và sao chép mRNA vào tế bào vât chung. Thuốc chìa RT có 2 loại:

- Thuốc chìa nucleosid reverse transcriptase (NRTI): tác dụng抵制 mRNA chìa sao chép chìa HIV, ngăn chìa nhu mạc khuỷn chìa tính chìa tế bào,抵制 ít tác dụng trên tế bào đích nhu mạc HIV.

Các thuốc này đều là "tín hiệu thuốc", có cấu trúc tương tự nhung không thành phần chìa tách chìa ADN nhung phòi đặc hiệu enzym chìa bào tách chìa bào vât chung phosphoryl hóa mRNA nên có hoạt tính là nhóm thuốc quan trọng nhung trong công thức phòi hòn thuốc đặc hiệu HIV.

- Thuốc chìa non-nucleosid reverse transcriptase (NNRTI): Thuốc chìa enzym sao chép ngược không phòi nucleosid là thuốc tách chìa bào có khả năng gắn vào chính vị trí tác dụng chìa

RT,

làm thay đổi hình dáng của vị trí này nên enzym bị mất hoạt tính. Thuốc không cần qua giai đoạn phosphoryl hóa nhô NRTI và chỉ có tác động trên HIV - 1. Tuyệt đối không chuyển hóa gan qua Cyt. P450, gây cản trở enzym nên làm tăng chuyển hóa của chính nó (phản ứng lâu dài) và mất sự thuốc dùng cùng.

Integrase là enzym có tác dụng gắp ADN của provirus vào nhiễm sắc thể của bào vật chất. Ngoài ra có chìa khóa enzym này sẽ làm HIV không nhân lên được trong tế bào ký sinh và sự bài tiết diệt. Hiện còn là bước nghiên cứu phòng thí nghiệm.

Các protease là các enzym tham gia trong quá trình tổng hợp nucleoprotein cấu trúc của lõi virus và các enzym chìa khóa, trong đó có cả RT và chính bản thân protease. Các chìa khóa protease thì HIV chỉ là các virion (hạt virus) không trưởng thành và không gây bệnh được. Vì vậy, hiện nay nghiên cứu này rất hợp đồng.

Các thuốc này phần lớn còn đang được nghiên cứu và đánh giá trên lâm sàng. Điều này là một số thuốc đãi díu, hiện có ở Việt Nam.

1. THUỐC ỬA CHI NRT

1.1. Zidovudin (azidothymidine, AZT)

Zidovudin là chất tổng hợp từ uracil thymidine, lúc đầu không ứng thử (Horwitz - 1964), sau thấy có tác dụng chống virus (Ostertag, 1974) và đến 1985 thì Mitsubishi lỏn đầu tiên thử có tác dụng của chất chống HIV - 1 in vitro

1.1.1. Chìa khóa tác động

Sau khi nhập vào tế bào, zidovudin cũng phản ứng với phosphoryl hóa 3' lỏn để thành zidovudin 5'-triphosphate mà có hoạt tính. Trong tế bào, thời gian hoạt tính có t_{1/2} là 3 giờ. Zidovudin 5'-triphosphate là chất tranh chấp với deoxythymidine triphosphate của RT. Ngoài ra còn tranh chấp với thymidine triphosphate để tích hợp vào ADN provirus, làm kìm thúc sự mở chuỗi ADN, tạo ra ADN provirus không hoàn chỉnh. In vitro, zidovudin chống được HIV - 1, HIV - 2 và các virus thuộc lympho T (T cell lymphotropic viruses) của người.

1.1.2. Dòng đặc hiệu

Hợp thu nhanh qua tiêu hóa và phân bù vào máu mô, nồng độ trong dịch não tủy bùn 60% trong huyết tương. Sinh khả năng khoảng 65%; t_{1/2} huyết tương là 1,1 giờ, nhưng đặc tính trong tế bào có t_{1/2} là 3 giờ. Thời trung 90% qua thận đặc biệt chuyển hóa và không chuyển hóa.

1.1.3. Tác động không mong muốn

- Đặc tính chính là thiếu máu thường xảy ra trong 4 tuần đầu (7%), giảm bùn cầu (37%), giảm tiểu cầu.
- Các tác động không mong muốn khác là nhức đầu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi, đau cổ xung huyết trong vài tuần đầu. Dùng thuốc chữa trị chóng.
- Tác động phản ứng hiến chém hàn, sau 6 - 17 tháng là tủy sống và các móng, côn co giật, hồi hộp giật viêm nhĩ u cục.
- Các thuốc đặc biệt phản ứng glucuronyl transferase gan (phản ứng giáng hóa AZT) như acetaminophen, aspirin, indometacin, probenecid sẽ làm tăng tái biền đặc tính về máu của AZT nên cần tránh dùng chung.

1.1.4. Chỉ định và liều lượng

Uống 200 mg, cách 8 giờ / lần; hoặc 100 mg x 5 lần/ngày. Dùng liên tục. Có thể pha hợp với thuốc đặc biệt RT khác hoặc thuốc đặc biệt protease.

Chỉ định: AZT, Retrovir viên nang 100 mg; lọ 200 mg/20 mL.

1.2. Didanosin (ddI)

Didanosin (2', 3' dideoxy inosin - ddl) là chất tàng ng tàng nucleosid purin, được nghiên cứu từ 1989 và dùng điều trị từ cuối năm 1991. Tác động có trên HIV - 1 và HIV- 2.

1.2.1. Cơ chế tác động

Sau khi thâm nhập vào tế bào, đặc điểm tác động của enzym chuyển hóa nucleosid purin, didanosin đặc 3' lỏn phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là dideoxyadenosin triphosphat (dd ATP), tranh chấp với dATP (deoxyadenosin triphosphat) ở chỗ RT của virus, đóng vai trò ngăn chặn kéo dài chuỗi ADN, ngăn cản tổng hợp ADN provirus.

1.2.2. Dose đặc hiệu

Didanosin dễ phá hủy nhanh môi trường acid, vì vậy mỗi chất phembed uống để bảo tồn chất trung hòa pH của nó ở pH 7. Còn uống lúc đó. Über sau bữa ăn, làm giảm hấp thu tối 50%. Nồng độ đỉnh hủy tàng cung cấp liều uống 300 mg là 1 µg/mL. Nồng độ trong dịch não tuỷ bao giờ 20% nồng độ hủy tàng. Thời gian bán thải là 0,6 - 1,5 giờ, nồng t/2 trong tế bào của ddATP là 8 - 24 giờ nên chỉ cần uống 2 lần/ngày. Thời trễ qua thời.

1.2.3. Tác động không mong muốn

- Viêm tay và viêm tĩnh kinh ngoài biên giới giao nhau, liên quan đến liều dùng, nhất là khi liều > 12,5 mg/kg. Thời gian giao là 6 - 28%.
- Tiêu chảy: 17%, gần 2% là tiêu chảy nặng
- Các rối loạn khác: hoảng 2% giao buốt nôn, nôn, sốt, rét run, nhức đầu, đau cổ, đái acid uric...
- Một số rối loạn sinh hóa - hủy tàng hắc tố giao bã chàm, giao m tiêu chảy, thiểu máu, tăng transaminase. Không liên quan đến liều dùng.

1.2.4. Cảnh báo, liều用量

Dùng cho trẻ em trên 6 tháng tuổi và người lớn bị nhiễm HIV không dung nạp virus AZT hoặc dùng AZT ≥ 4 tháng không bão hòa ít thuyên giảm.

Người lớn: 200 mg x 2 lần/ngày. Giảm liều nếu nhạy cảm. Trẻ em, điều theo diện tích cơ thể: 0,8- 1,2 m² : 75 mg x 2 lần/ngày

0,5- 0,7 m² : 50 mg x 2 lần/ngày

Phụ nữ mang thai, trẻ em dưới 12 tuổi: Nhai nát viên thuốc hòa vào nước cho thiol tan rồi uống ngay.

Didanosin (Videx) viên nén 25, 50, 100, 150 mg; bột hòa tan dùng cho trẻ em: 100, 200 mg.

2. THUỐC CẤC CHẤT NNRT

Nevirapine

2.1. Cơ chế tác động: Nevirapine khuếch tán vào trong tế bào, gắn vào RT, làm thay đổi hình dáng và bắt giữ enzym. Tác động mạnh trên HIV - 1, không ảnh hưởng đến các virion ngoài tế bào.

2.2. Dose đặc hiệu. Để hấp thu qua đường tiêu hóa, thêm đặc biệt qua rau thái và sốt. Nồng độ trong dịch não tuỷ bao giờ 45% nồng độ hủy tàng. Thời gian bán thải là 25 - 30 giờ. Chuyển hóa gan qua cytochrome P 450.

2.3. Tác động không mong muốn: phát ban, sốt, nhức đầu, ngứa và tăng transaminase.

2.4. Liều用量: Nevirapine (Viramune) viên 200 mg x 1- 2 viên/ngày.

3. THUỐC CẤC CHẤT PROTEASE

3.1. Indinavir

Đặc điểm chống HIV- 1 protease

Dùng kết hợp với một thuốc đặc biệt RT để làm chậm kháng thuốc. Uống 800 mg, cách 8 giờ uống 1 lần; đặc biệt hấp thu tốt, nên uống cách bữa ăn 2 giờ. Viên 200, 400 mg.

Tác động không mong muốn: tăng bilirubin máu, sốt thấp (nên uống nhiều nước), buốt nôn, tiêu chảy, giảm tiêu chảy. Indinavir đặc biệt ức chế màng cytochrome P 450 nên có tác dụng với nhiều thuốc

chuyển hóa qua cytochrom này.

3.2. Ritonavir

Có chất đặc hiệu HIV - 1 protease

Sinh khử diox 60 - 80%. Uống liều 600 mg x 12 giờ / lít n.

Tác động không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, tête bì, tăng transaminase, tăng triglycerid máu.

Cũng có chất mạnh cytochrom P 450 như indinavir nên có tác dụng phụ tương tự.

Ritonavir (Norvir): viên nang 100 mg, dung dịch uống 80 mg/mL.

Nguyên tắc sử dụng thuốc chống HIV

Sau nhiều năm theo dõi điều trị, WHO đã đưa ra một số khuyến cáo sau:

- Các liệu pháp điều trị phải theo hướng dẫn toàn quốc. Liệu pháp hàng đầu có thể là: AZT + 3 TC + Nevirapine

AZT + 3 TC + Nelfinavir

AZT + 3 TC + Lopinavir/ indinavir/ Saquinavir

- Số diox 2 thuốc không còn đặc hiệu coi là thích hợp.

- Số tuân thủ có ý nghĩa quan trọng hơn số lần dùng thuốc.

- Phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ cũng phải đặc biệt điều trị phù hợp thuốc tối ưu.