

Bài 15: THUỐC KHÁNG VIRUS (NHÓM KHÁNG VIRUS SAO CHÉP NGƯỢC)

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các giai đoạn phát triển của virus sao chép ngược và vị trí có thể tác động của thuốc.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng và độc tính của zidovudin, nevirapin và indinavir.

Virus gồm có loại 1 hoặc 2 chuỗi ADN hoặc ARN được bọc trong một vỏ protein gọi là *capsid*. Một số virus có cả vỏ lipoprotein, và giống như capsid, vỏ này có thể chứa các protein kháng nguyên. Virus bắt buộc phải sống ký sinh trong tế bào vật chủ, sự sao chép của chúng phụ thuộc chủ yếu vào các quá trình tổng hợp của tế bào vật chủ.

- Loại ADN virus như poxvirus (gây bệnh đậu mùa), herpesvirus (gây thủy đậu, herpes, zona), adenovirus (viêm kết mạc, viêm họng), hepa AND virus (viêm gan B) và papillomavirus (hột cơm). Sau khi thâm nhập được vào nhân tế bào vật chủ, ADN virus được sao mã sớm vào ARN_m bởi ARN_m polymerase của tế bào vật chủ, ARN_m được dịch mã theo cách thông thường của tế bào vật chủ để thành các protein đặc hiệu của virus. Riêng virus đậu mùa, do có ARN polymerase riêng nên có thể sao chép ngay trong bào tương của tế bào vật chủ.

- Loại ARN virus gồm rubellavirus (gây bệnh sởi Đức [German measles], rubeon), rhabdovirus (bệnh dại), picoARNvirus (bệnh bại liệt, viêm màng não, cảm lạnh), arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa), arbovirus (sốt vàng), orthomyxovirus (cúm), paramyxovirus (sởi, quai bị).

Với ARN virus, việc sao chép trong tế bào vật chủ sẽ dựa vào hoặc là các enzym trong virion (hạt virus) để tổng hợp ARN_m cho nó, hoặc là ARN virus được dùng như chính ARN_m của nó. ARN_m được dịch mã thành các protein virus, kể cả ARN polymerase, enzym chi phối sự tổng hợp nhiều ARN_m virus.

Một nhóm ARN virus trong loại này là retrovirus có chứa enzym re verse transcriptase (enzym sao mã ngược), tạo ADN từ ARN virus. Sau đó, bản sao ADN tích hợp vào genom (bộ gen) của vật chủ (lúc đó được coi như provirus) và được sao mã thành cả ARN genom và ARN_m để dịch mã thành các protein virus (HIV).

Trong nhiều bệnh nhiễm virus, đỉnh điểm của sự sao chép của virus là vào ngay trước lúc triệu chứng lâm sàng xuất hiện. Vì vậy, hiệu quả điều trị lâm sàng tối ưu là phải bắt đầu điều trị sớm. Các thuốc kháng virus cần phải: ngăn cản sự xâm nhập của virus vào tế bào và phải có hoạt tính với virus trong tế bào, nghĩa là phải có tính đặc hiệu.

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

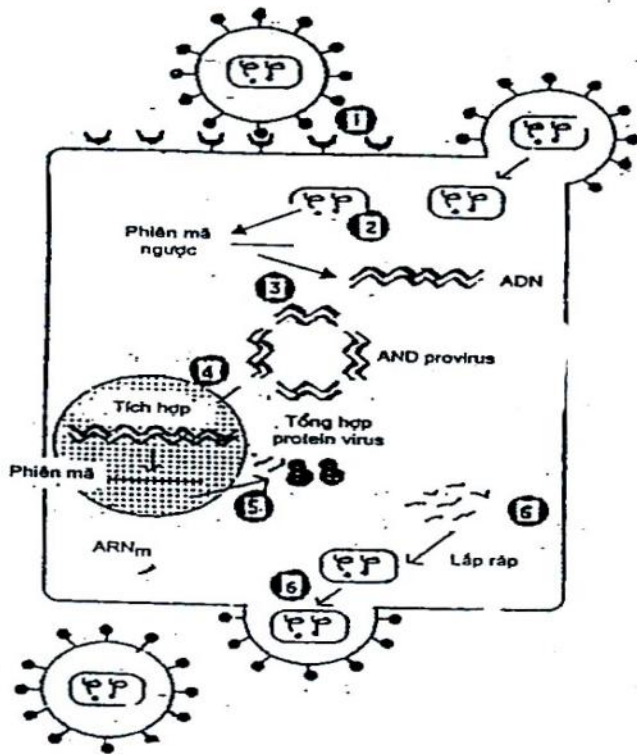
Thuốc kháng virus sao chép ngược (Antiretroviral agents): thuốc chống HI V.

HIV (human immunodeficiency virus) là virus sao chép ngược. ARN tấn công vào các tế bào lympho CD₄, đại thực bào và tế bào thần kinh sợi nhánh (dendritic cells). Nghiên cứu vòng đời của HIV trong tế bào chính là tìm mục tiêu tác động của thuốc.

Hình 15.1 dưới đây trình bày các giai đoạn phát triển của HIV và mục tiêu có thể tác động của thuốc.

Bảng 15.1: Các giai đoạn sao chép của virus và mục tiêu tác động của thuốc chống virus

<i>Giai đoạn sao chép</i>	<i>Các nhóm thuốc</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Bám dính và xâm nhập <ul style="list-style-type: none"> Bám dính Xâm nhập - Tháo vỏ <ul style="list-style-type: none"> Giải phóng genom của virus - Sao mã của genom virus - Dịch mã của protein virus <ul style="list-style-type: none"> Các protein điều hòa (sớm) Các protein cấu trúc (muộn) - Thay đổi sau dịch mã - Tập hợp các thành phần của virion - Thoát khỏi tế bào vật chủ 	<ul style="list-style-type: none"> - Bẫy receptor hòa tan, kháng receptor kháng thể ức chế protein kết hợp. - Chẹn kênh ion, chất làm vững bền màng capsid Ức chế các enzym của virus: ADN polymerase, ARN polymerase, reverse transcriptase, helicase, primase hoặc integrase. - Interferon, antisense oligonucleotid ribozym. - Các chất ức chế protein điều hòa - Các chất ức chế protease - Interferon, các chất ức chế protein tập hợp Chất ức chế neuraminidase, kháng thể kháng virus.



Hình 15.1. Quá trình phát triển của HIV trong tế bào vật chủ

- 1) Virus gắn vào các receptor CD_4
- 2) Hòa màng và thoát vỏ của virus
- 3) Sao chép ngược từ ARN \rightarrow ADN
- 4) Tích hợp của ADN virus vào ADN vật chủ
- 5) Sao mã muộn hay sự tổng hợp protein của virus
- 6) Lắp ráp hay tổ hợp lại của virus và nảy chồi; ϕ : ARN virus; ϕ . ARN và enzym reverse transcriptase.

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

- Ngăn cản virus gắn vào các receptor tế bào (1)
- Ngăn cản sự hòa màng và thoát vỏ của virus (2)
- Kìm hãm sự sao chép ngược từ ARN (3)
- Ngăn cản sự tích hợp của ADN virus vào ADN của tế bào vật chủ (4).
- Ngăn cản sự sao mã muộn hay sự tổng hợp protein của virus (5)
- Kìm hãm sự lắp ráp hay sự tổ hợp lại của virus và sự nảy chồi (6).

Ở mỗi giai đoạn trên đều có những cơ chế đặc hiệu và những enzym đặc hiệu riêng cho HIV, và như vậy có thể tìm ra các thuốc ức chế thích hợp cho từng giai đoạn. Tuy nhiên, do nhiều khó khăn, các nghiên cứu hiện nay phần lớn tập trung vào các loại thuốc ức chế enzym sao chép ngược (reverse transcriptase- RT), protease và integrase.

RT là enzym có tác dụng chuyển mạch đơn ARN của HIV thành mạch kép ADN (giai đoạn 3 trên sơ đồ) trước khi xâm nhập vào nhiễm sắc thể của tế bào vật chủ. Thuốc ức chế RT có 2 loại:

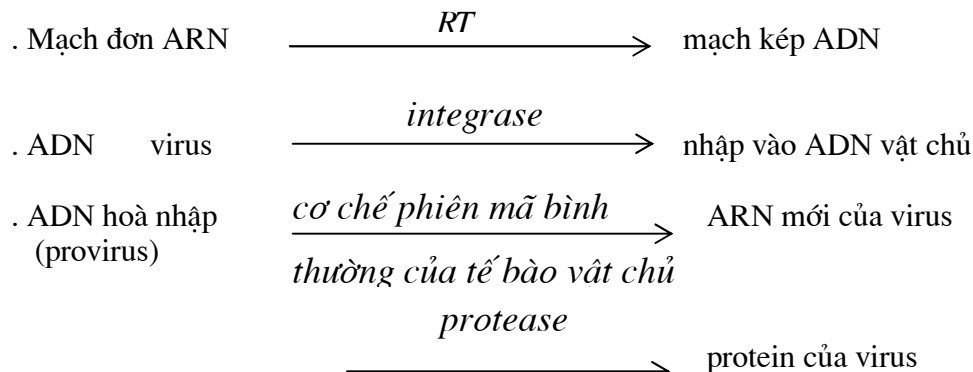
- Thuốc ức chế nucleosid reverse transcriptase (NRTI): tác dụng rất sớm ở giai đoạn sao chép của HIV, ngăn cản nhiễm khuẩn cấp tính của tế bào, rất ít tác dụng trên tế bào đã nhiễm HIV. Các thuốc này đều là “tiền thuốc”, có cấu trúc tương tự như một thành phần cấu tạo của ADN nhưng phải được enzym ở bào tương của tế bào vật chủ phosphoryl hóa mới trở nên có hoạt tính là nhóm thuốc quan trọng nhất trong công thức phối hợp thuốc để điều trị HIV.
- Thuốc ức chế non- nucleosid reverse transcriptase (NNRTI): Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không phải nucleosid là thuốc tổng hợp có khả năng gắn vào cạnh vị trí tác động của RT,

làm thay đổi hình dáng của vị trí này nên enzym bị mất hoạt tính. Thuốc không cần qua giai đoạn phosphoryl hóa như NRTI và chỉ có tác động trên HIV - 1. Tất cả đều chuyển hóa ở gan qua Cyt. P₄₅₀, gây cảm ứng enzym nên làm tăng chuyển hóa của chính nó (phải tăng liều khi dùng kéo dài) và một số thuốc dùng cùng.

Integrase là enzym có tác dụng găm ADN của provirus vào nhiễm sắc thể của tế bào vật chủ. Nếu ức chế được enzym này sẽ làm HIV không nhân lên được trong tế bào ký sinh và sẽ bị tiêu diệt. Hiện còn là bước nghiên cứu ở phòng thí nghiệm.

Các protease là các enzym tham gia trong quá trình tổng hợp nhiều protein cấu trúc của lõi virus và các enzym chủ yếu, trong đó có cả RT và chính bản thân protease. Ức chế protease thì HIV chỉ là các virion (hạt virus) không trưởng thành và không gây bệnh được. Vì vậy, hướng nghiên cứu này rất hấp dẫn.

Trong vòng đời của HIV, các enzym tác động như sau:



Các thuốc chống HIV đang được dùng (bảng 15.2) hiện còn rất đắt và nhiều thuốc còn đang ở giai đoạn thử lâm sàng.

Bảng 15.2: Các thuốc chống HIV

<i>Tên gốc</i>	<i>Tên thương mại</i>	<i>Hiệu quả kháng HIV</i>
Ức chế nucleosid		
reverse transcriptase(NRT)		
Zidovudin	AZT, Retrovir, Videx EC	++
Didanosin	ddI, Videx	++
	D4T, Zerit	++

Stavudin	ddC, Hivid	+
Zalcitabin	3 TC, Epivir	++
Lamivudin		
Ức chế nonnucleosid		
reverse transcriptase (NRT)	Viramune	+++
Nevirapin	Sustiva	+++
Efavirenz		
Ức chế protease	Invirase, Fortovase	++
Saquinavir	Crixivan	+++
Indinavir	Norvir	+++
Ritonavir	Viracept	+++
Nelfinavir	Agenerase	+++
Amprenavir	Kaletra	+++
Lopinavir		

Các thuốc này phần lớn còn đang được nghiên cứu và đánh giá trên lâm sàng. Dưới đây là một số thuốc đại diện, hiện có ở Việt Nam.

1. THUỐC ỨC CHẾ NRT

1.1. Zidovudin (azidothymidin, AZT)

Zidovudin là chất tổng hợp tương tự thymidin, lúc đầu để chống ung thư (Horwitz - 1964), sau thấy có tác dụng chống virus (Ostertag, 1974) và đến 1985 thì Mitsuya lần đầu tiên thấy có tác dụng ức chế được HIV-1 in vitro

1.1.1. Cơ chế tác dụng

Sau khi nhập vào tế bào, zidovudin cũng phải được phosphoryl hóa 3 lần để thành zidovudin 5-triphosphat mới có hoạt tính. Trong tế bào, dạng hoạt tính có $t/2 \approx 3$ giờ. Zidovudin 5-triphosphat ức chế tranh chấp với deoxythymidin triphosphat của RT. Ngoài ra còn tranh chấp với thymidin triphosphat để tích hợp vào ADN provirus, làm kết thúc sớm chuỗi ADN, tạo ra ADN provirus không hoàn chỉnh. In vitro, zidovudin chống được HIV - 1, HIV- 2 và các virus hướng lympho T (T cell lymphotropic viruses) của người.

1.1.2. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa và phân bố vào mọi mô, nồng độ trong dịch não tủy bằng 60% trong huyết tương. Sinh khả dụng khoảng 65%; $t/2$ huyết tương là 1,1 giờ, nhưng dạng hoạt tính trong tế bào có $t/2 \approx 3$ giờ. Thải trừ 90% qua thận dưới dạng chuyển hóa và không chuyển hóa a.

1.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Độc tính chính là thiếu máu thường xảy ra trong 4 tuần đầu (7%), giảm bạch cầu (37%), giảm tiểu cầu.

- Các tác dụng không mong muốn khác là nhức đầu, mất ngủ, chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi, đau cơ xảy ra trong vài tuần đầu. Dùng thuốc chữa triệu chứng.
- Tác dụng phụ xuất hiện chậm hơn, sau 6 - 17 tháng là tụ sắc tố ở các móng, cơn co giật, hội chứng giống viêm nhiều cơ.
- Các thuốc ức chế phản ứng glucuronyl transferase ở gan (phản ứng giáng hóa AZT) như acetaminophen, aspirin, indometacin, probenecid sẽ làm tăng tai biến độc 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 × 5 lần/ ngày. Dùng liên tục. Có thể phối hợp với thuốc ức chế RT khác hoặc thuốc ức chế protease.

Chế phẩm: AZT, Retrovir viên nang 100 mg; lọ 200 mg/20 mL.

1.2. Didanosin (ddI)

Didanosin (2', 3' dideoxy inosin - ddI) là chất tương tự nucleosid purin, được nghiên cứu từ 1989 và dùng điều trị từ cuối năm 1991. Tác dụng cả trên HIV - 1 và HIV - 2.

1.2.1. Cơ chế tác dụng

Sau khi thâm nhập vào tế bào, dưới tác dụng của enzym chuyển hóa nội bào, didanosin được 3 lần phosphoryl hóa để thành dạng có hoạt tính là dideoxyadenosin triphosphat (dd ATP), tranh chấp với dATP (deoxyadenosin triphosphat) ức chế RT của virus, đồng thời ngăn cản kéo dài chuỗi ADN, ngăn cản tổng hợp ADN provirus.

1.2.2. Dược động học

Didanosin bị phá hủy nhanh ở môi trường acid, vì vậy mọi chế phẩm uống đều chứa chất trung hòa pH của dịch vị. Cần uống lúc đói. Uống sau bữa ăn, làm giảm hấp thu tới 50%. Nồng độ đỉnh huyết tương của liều uống 300 mg là 1 µg/ mL. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 20% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 0,6 - 1,5 giờ, nhưng t/2 trong tế bào của ddATP là 8 - 24 giờ nên chỉ cần uống 2 lần/ ngày. Thải trừ qua thận.

1.2.3. Tác dụng không mong muốn

- Viêm tụy và viêm thần kinh ngoại biên thường gặp nhất, liên quan đến liều dùng, nhất là khi liều > 12,5 mg/ kg. Tỷ lệ thường gặp là 6 - 28%.
- Tiêu chảy: 17%, gần 2% là trường hợp nặng
- Các rối loạn khác: khoảng 2% gồm buồn nôn, nôn, sốt, rét run, nhức đầu, đau cơ, đáic acid uric...
- Một số rối loạn sinh hóa- huyết học giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, tăng transaminase. Không liên quan đến liều điều trị.

1.2.4. Chỉ định, liều lượng

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

Người lớn: 200 mg × 2 lần/ ngày. Giảm liều nếu nhẹ cân.

Trẻ em, dựa theo diện tích cơ thể:

0,8- 1,2 m² : 75 mg × 2 lần/ ngày

0,5- 0,7 m² : 50 mg × 2 lần/ ngày

Phải uống lúc đói, trước bữa ăn 1 giờ. Nhai nát viên thuốc hoặc hòa vào nước cho thật tan rồi uống ngay.

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

2. THUỐC ỨC CHẾ NNRT

Nevirapin

- 2.1. Cơ chế tác dụng: Nevirapin khuếch tán vào trong tế bào, gắn vào RT, làm thay đổi hình dáng và bất hoạt enzym. Tác động mạnh trên HIV - 1, kể cả các virion ngoài tế bào.
- 2.2. Dược động học. Dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, thấm được qua rau thai và sữa. Nồng độ trong dịch não tủy bằng 45% nồng độ huyết tương. Thời gian bán thải là 25- 30 giờ. Chuyển hóa ở gan qua cytochrom P₄₅₀.
- 2.3. Tác dụng không mong muốn: phát ban, sốt, nhức đầu ngủ gà và tăng transaminase.
- 2.4. Liều lượng: Nevirapin (Viramune) viên 200 mg × 1- 2 viên/ ngày.

3. THUỐC ỨC CHẾ PROTEASE

3.1. Indinavir

Ức chế đặc hiệu HIV- 1 protease

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

Tác dụng không mong muốn: tăng bilirubin máu, sỏi thận (nên uống nhiều nước), buồn nôn, tiêu chảy, giảm tiểu cầu. Indinavir ức chế mạnh cytochrom P₄₅₀ nên có tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa qua cytochrom này.

3.2. Ritonavir

Ức chế đặc hiệu HIV- 1 protease

Sinh khả dụng 60- 80%. Uống liều 600 mg × 12 giờ/ lần.

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

Cũng ức chế mạnh cytochrom P₄₅₀ như indinavir nên có tương tác với nhiều thuốc.

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 + Nevirapin

AZT + 3 TC + Nelfinavir

AZT + 3 TC + Lopinavir/ indinavir/ Saquinavir

- Sử dụng 2 thuốc không còn được coi là thích hợp.
- Sự tuân thủ có ý nghĩa quan trọng hơn sự lựa chọn thuốc.
- Phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ cũng phải được điều trị phối hợp thuốc tối ưu.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trình bày các giai đoạn phát triển trong tế bào vật chủ củ a virus sao chép ngược (HIV) và các vị trí có thể tác động củ a thuốc.*
2. *So sánh cơ chế tác động và độc tính củ a zidovudin, nevirapin và indinavir.*