



UMP - Vietnam - HIV

**ATTC**

Addiction Technology Transfer Center Network  
Funded by the President's Emergency Plan for AIDS Relief through  
the Substance Abuse and Mental Health Services Administration



Vietnam

**ITTC**

International Technology Transfer Center  
A program of the International Consortium of Universities  
for Drug Demand Reduction

# TƯƠNG TÁC CHẤT MA TÚY VÀ ART

**ThS.BS Đoàn Trúc Quỳnh**

BM Dược lý- Khoa Y- ĐHYD TpHCM

Mail: [dtquynh@ump.edu.vn](mailto:dtquynh@ump.edu.vn)



# Mục tiêu

1. Hiểu bản chất các tương tác của các chất ma túy và ART
2. Tránh và hạn chế xảy ra các tương tác trên lâm sàng



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# Nội dung

- I. Khái niệm Tương tác thuốc.
- II. ART.
- III. Các tương tác ART- Ma túy



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# I. KHÁI NIỆM TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là những thay đổi về hiệu quả của thuốc (tăng hoặc giảm) do việc sử dụng trong thời gian gần hoặc đồng thời với:

- Một thuốc hoặc nhiều thuốc khác
- Thức ăn
- Các thực phẩm bổ sung trong chế độ ăn uống



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC

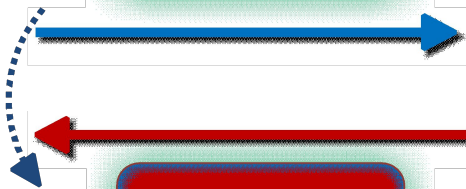


Vietnam  
ITTC

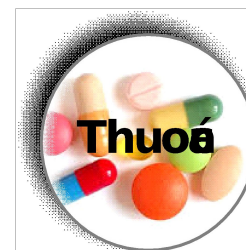




**Dược ñoäg**



**Dược löc**

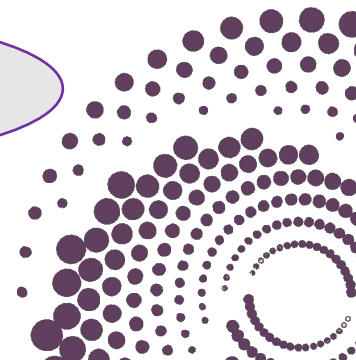
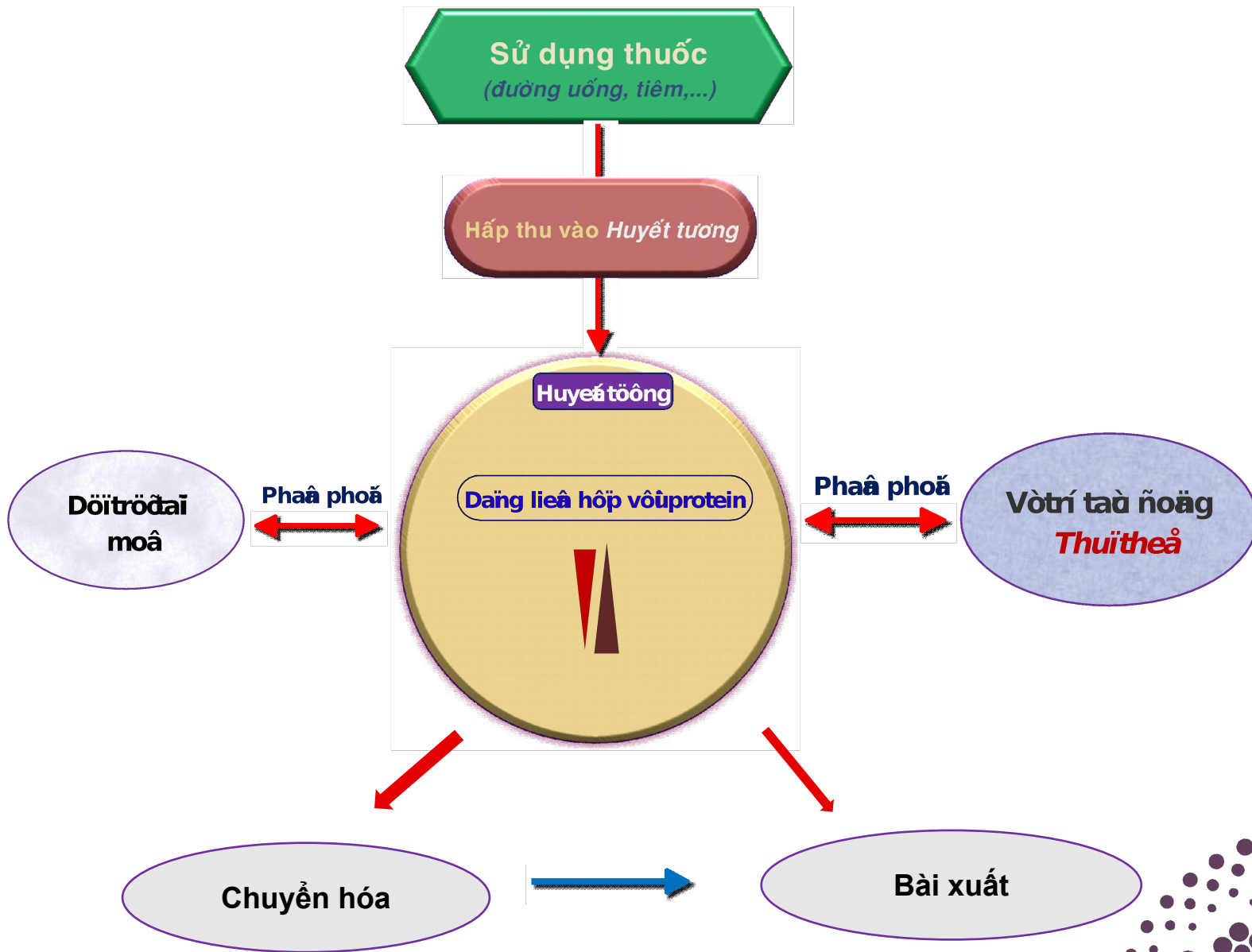


UMP - Vietnam - HIV  
**ATTC**



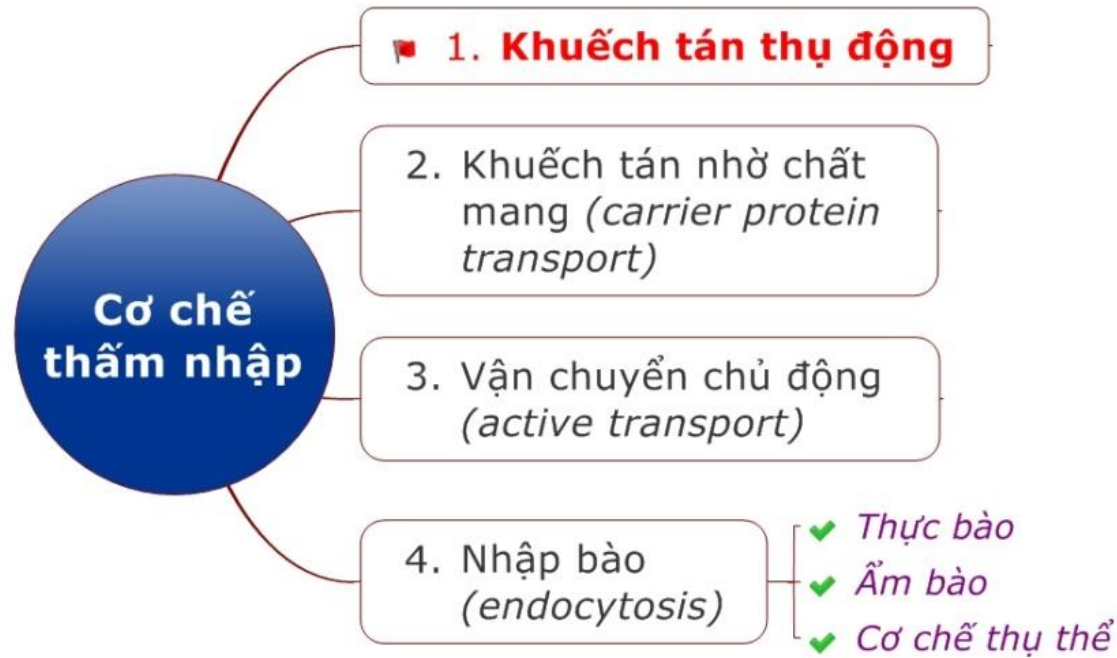
Vietnam  
**ITTC**





# Hấp thu

- Thuốc từ vị trí sử dụng □ hệ thống tuần hoàn (*huyết tương*).

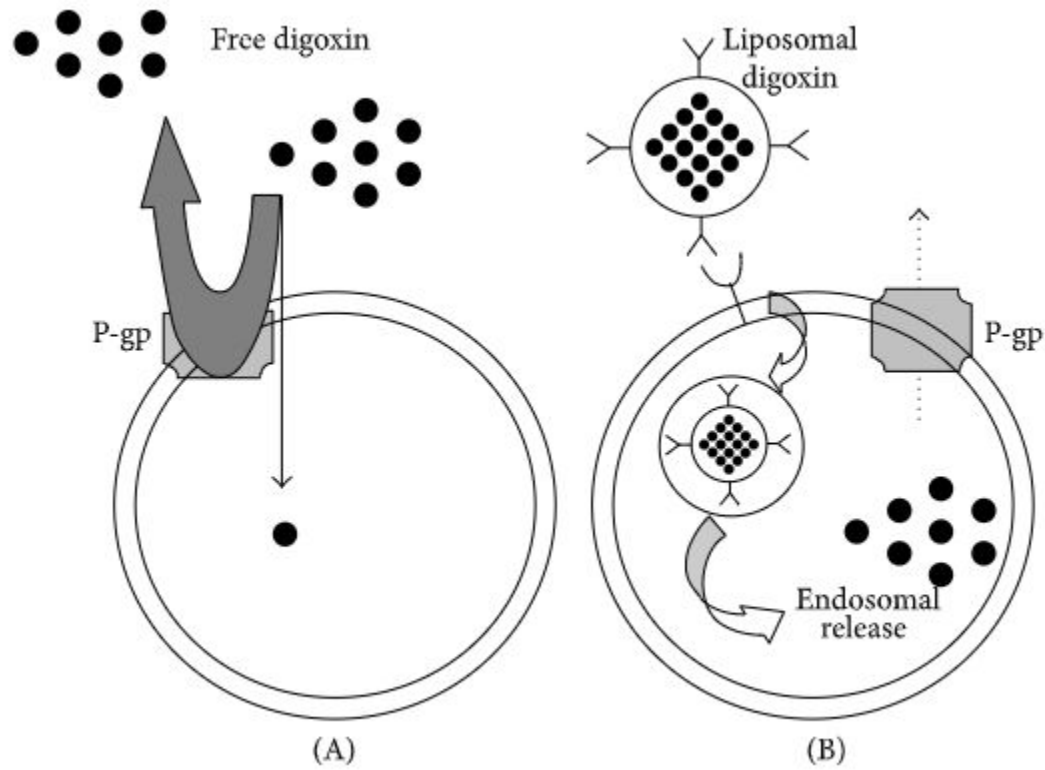


# Hấp thu





# BO'M P- GLYCOPROTEIN



# HẤP THU

Sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa có thể bị ảnh hưởng do sử dụng đồng thời các tác nhân khác

- Có diện tích bề mặt lớn mà thuốc có thể được hấp thụ,
- Liên kết hoặc tạo phức
- Thay đổi pH dạ dày,
- Làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa, hoặc
- Ảnh hưởng đến protein vận chuyển như p-glycoprotein và các chất vận chuyển anion hữu cơ.



# HẤP THU

- Giảm tốc độ hấp thụ của một loại thuốc : hiếm khi quan trọng về mặt lâm sàng,
- Giảm về mức độ hấp thụ : quan trọng về mặt lâm sàng nếu → nồng độ huyết thanh dưới ngưỡng trị liệu

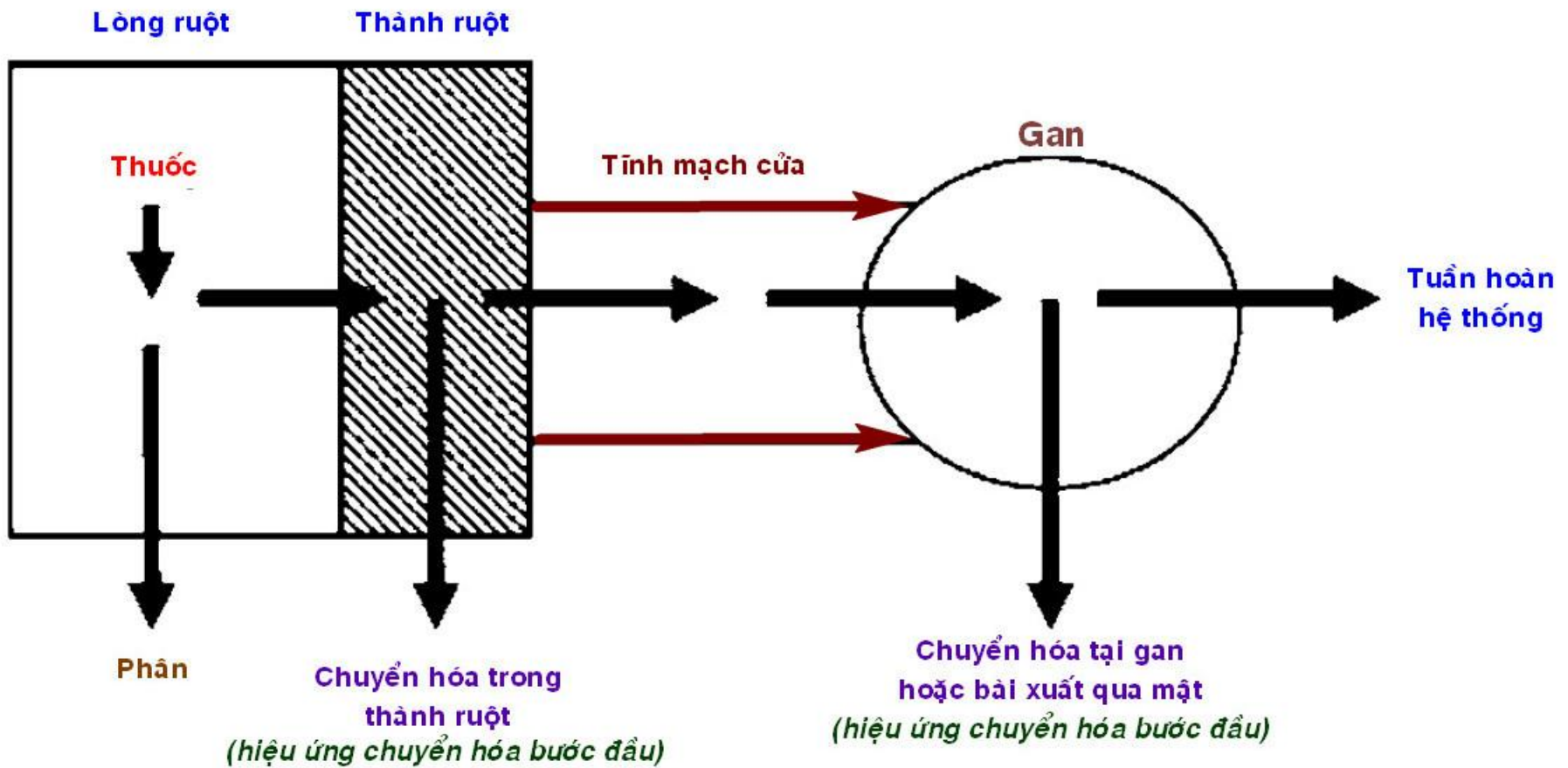


UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



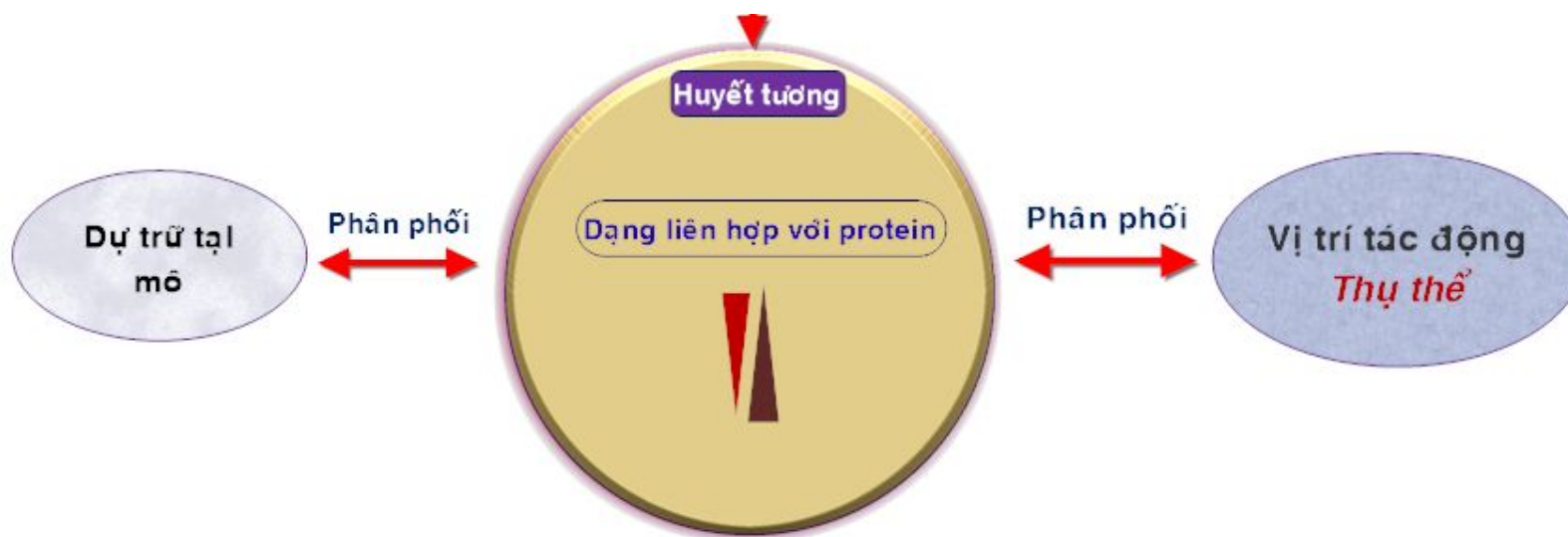


- **Hiệu ứng chuyển hóa bước đầu:**

Sự chuyển hóa hoặc thải trừ thuốc trước khi thuốc đến được tuần hoàn chung



# PHÂN BỐ



• Qua trình vận chuyển các thuốc trong huyết tương □

□ Mô đích mong đợi

□ Mô dự trữ thuốc



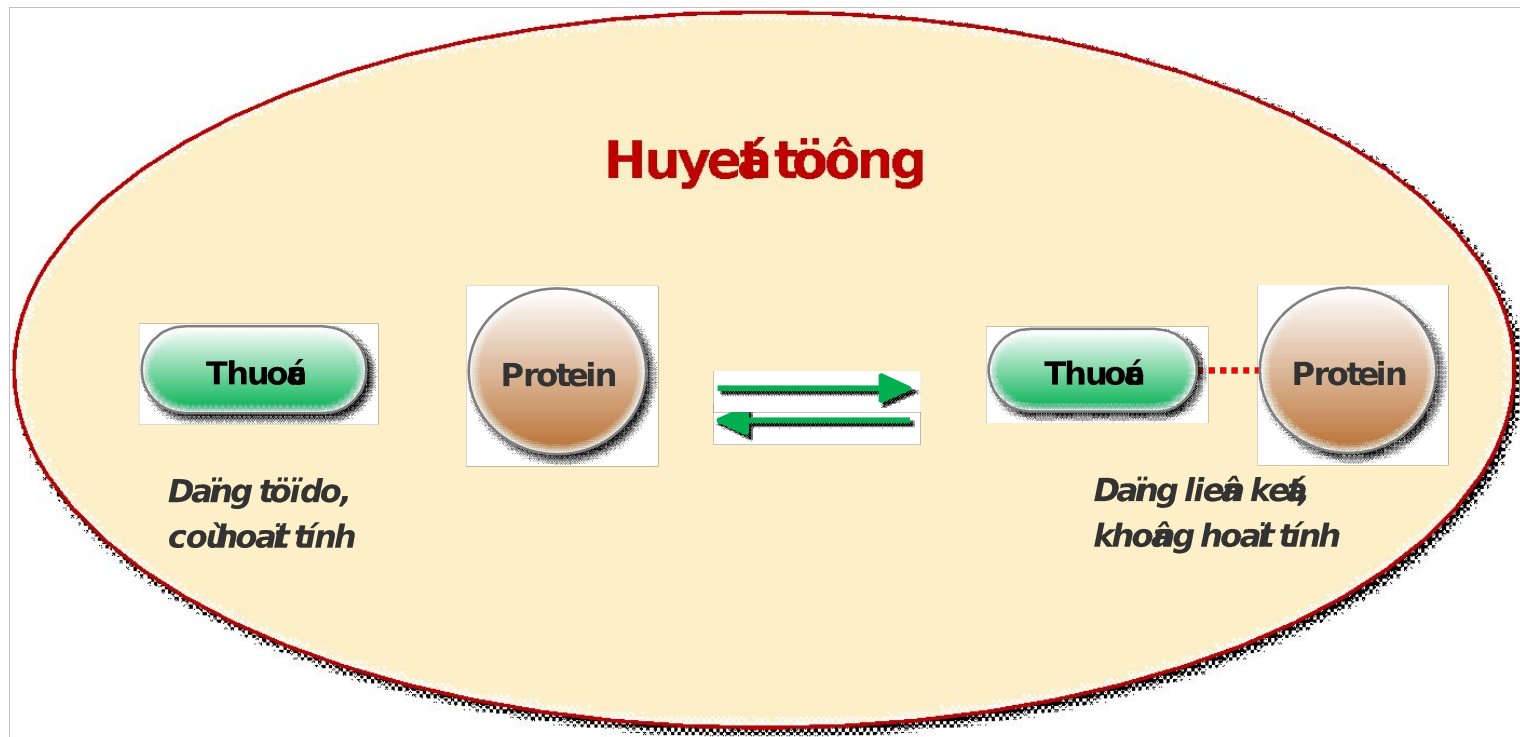
UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



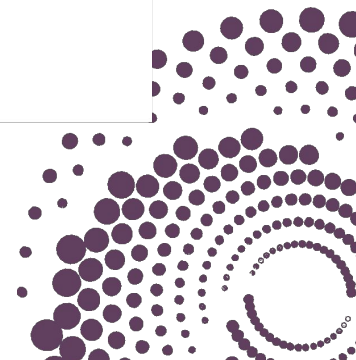
# Sự gắn kết protein

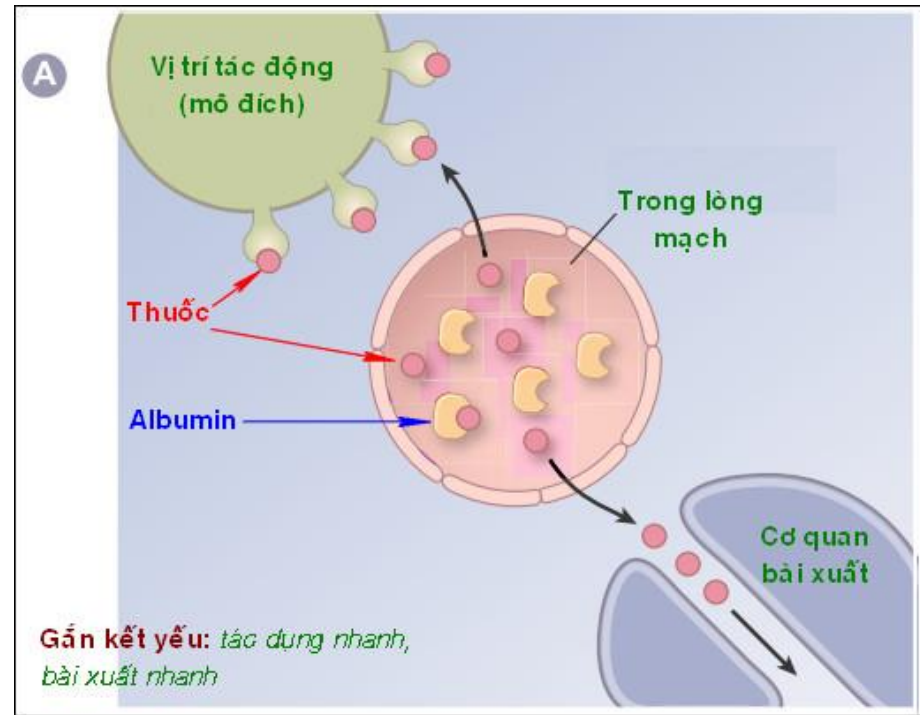
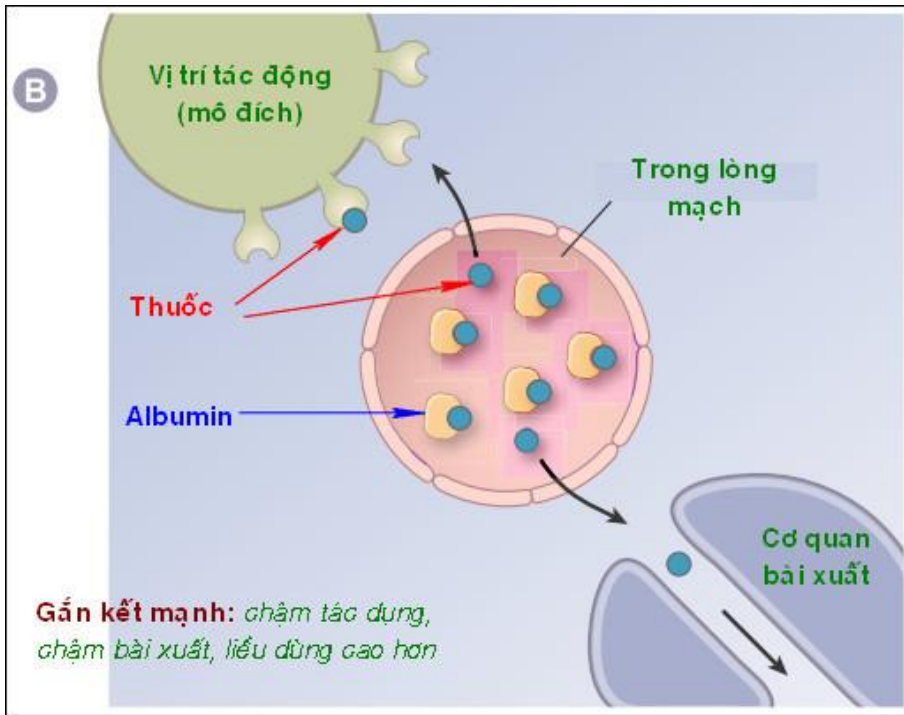


UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC

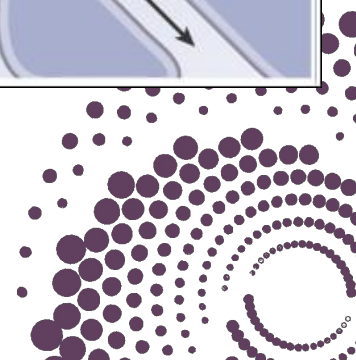




UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



**Yếu tố ảnh hưởng phân phối**

1. **Tính chất hóa lý của thuốc**

2. **pH của môi trường**

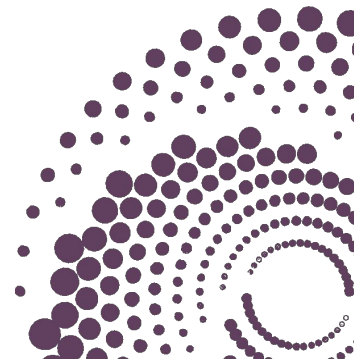
3. **Khả năng lắng tụ tại các khoang cơ thể**

4. **Cung lượng tim**

5. **Lưu lượng máu tại chỗ**

6. **Khả năng gắn kết protein huyết tương (albumin)**

7. **Tỷ lệ mỡ/ cơ thể**





# PHÂN BỐ

Các cơ chế tương tác thuốc làm thay đổi phân phối thuốc bao gồm :

- (1) Cạnh tranh để gắn kết với protein huyết tương,
- (2) Dịch chuyển từ vị trí liên kết mô
- (3) Thay đổi ở hàng rào mô cục bộ, ví dụ, sự ức chế P-glycoprotein trong hàng rào máu não.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# CHUYỂN HÓA

- **Quá trình biến đổi thuốc** □ thuận lợi cho sự bài xuất.
  - *Dạng ↓ hoạt tính hoặc □ độc tính*
  - *Dạng không còn hoạt tính □ **bất hoạt***
  - *Dạng ↑ hoạt tính □ **hoạt hóa***



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



Cr

Các men chuyển hóa GD I

1. Hệ thống men vi thể P450

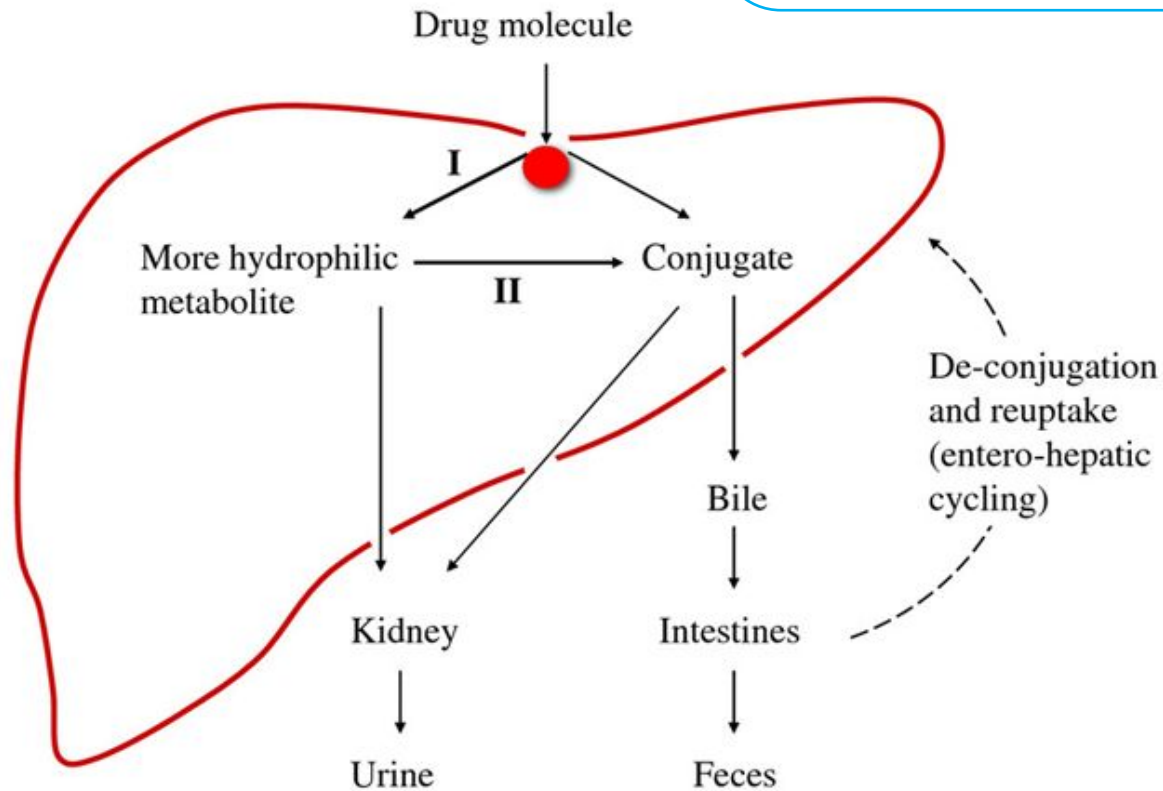
2. Men thủy phân

3. Men ester hóa

4. Men khử hydro của rượu

## Chuyển hóa pha II.

- Phản ứng kết hợp thuốc hoặc chất chuyển hóa pha I của nó với một chất thân nước, nội sinh (phản ứng liên hợp).
- Hệ enzym chịu trách nhiệm chính: hệ enzym liên hợp.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC

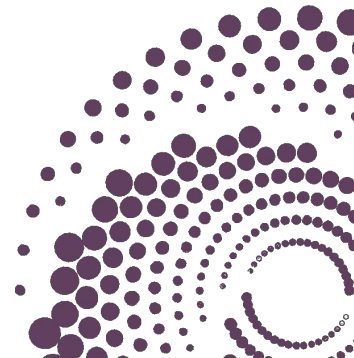


Vietnam  
ITTC



## Hệ thống men vi thể P450 (CYP)

- > 40 loại CYP/ người (CYP1; 2; 3)
- **Một số có tầm quan trọng/ LS:**
  - **3A4** (> 50% các thuốc)
  - 2D6
  - **2C9**
  - 2C19
  - 1A2



**Glucuronidation** = phản ứng gắn thêm **glucuronic acid**.

□ Sản phẩm là *Glucuronides*

□ Gia đình men vi thể *Uridine*

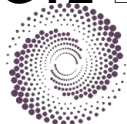
*Diphosphate-Glucuronosyl transferases (UGTs)* tại  
*gan (+ thận, não)*

◆ **Ví Dụ:**

1. **UGT1** □ *phenols & bilirubin*
2. **UGT2** □ *steroids & bile acids*



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





# CHUYỂN HÓA

- Chuyển hóa thuốc xảy ra trong gan và thành ruột non (chủ yếu), huyết tương, phổi và thận.
- Kích thích hoặc cảm ứng hệ thống men (enzyme) ở phase 1 và/ hoặc 2 đều có vai trò quan trọng trong tương tác thuốc.



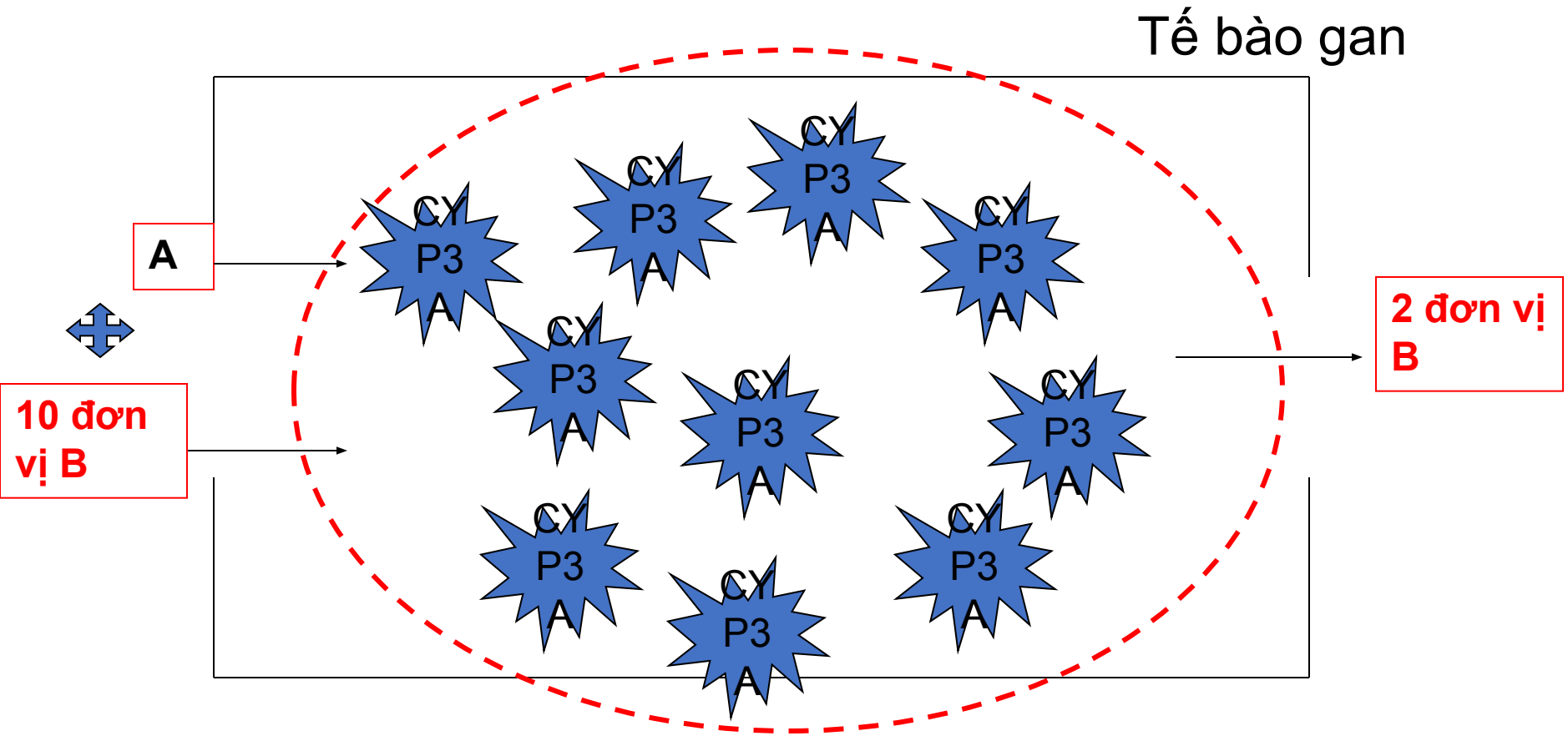
UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# Thuốc kích thích hệ thống CYP3A4





# CẢM ỨNG (KÍCH THÍCH) MEN

- Cảm ứng enzyme :
  - ✓ Không diễn ra nhanh chóng;
  - ✓ Hiệu ứng tối đa thường xảy ra sau 7–10 ngày
  - ✓ Cần một thời gian tương đương hoặc lâu hơn để kết thúc sau khi chất cảm ứng enzym bị dừng sử dụng.
- Tuy nhiên, Rifampin có thể tạo ra cảm ứng enzym chỉ sau một vài liều.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# ỨC CHẾ MEN

- Ức chế sự chuyển hóa :
  - ✓ Diễn ra nhanh hơn cảm ứng enzym
  - ✓ Bắt đầu ngay khi có đủ nồng độ trong mô của chất ức chế đạt được.
  - ✓ Nếu thời gian bán hủy của thuốc bị ảnh hưởng là lâu, có thể mất một tuần hoặc hơn (ba đến bốn chu kỳ bán rã) để đạt được nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định mới.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC

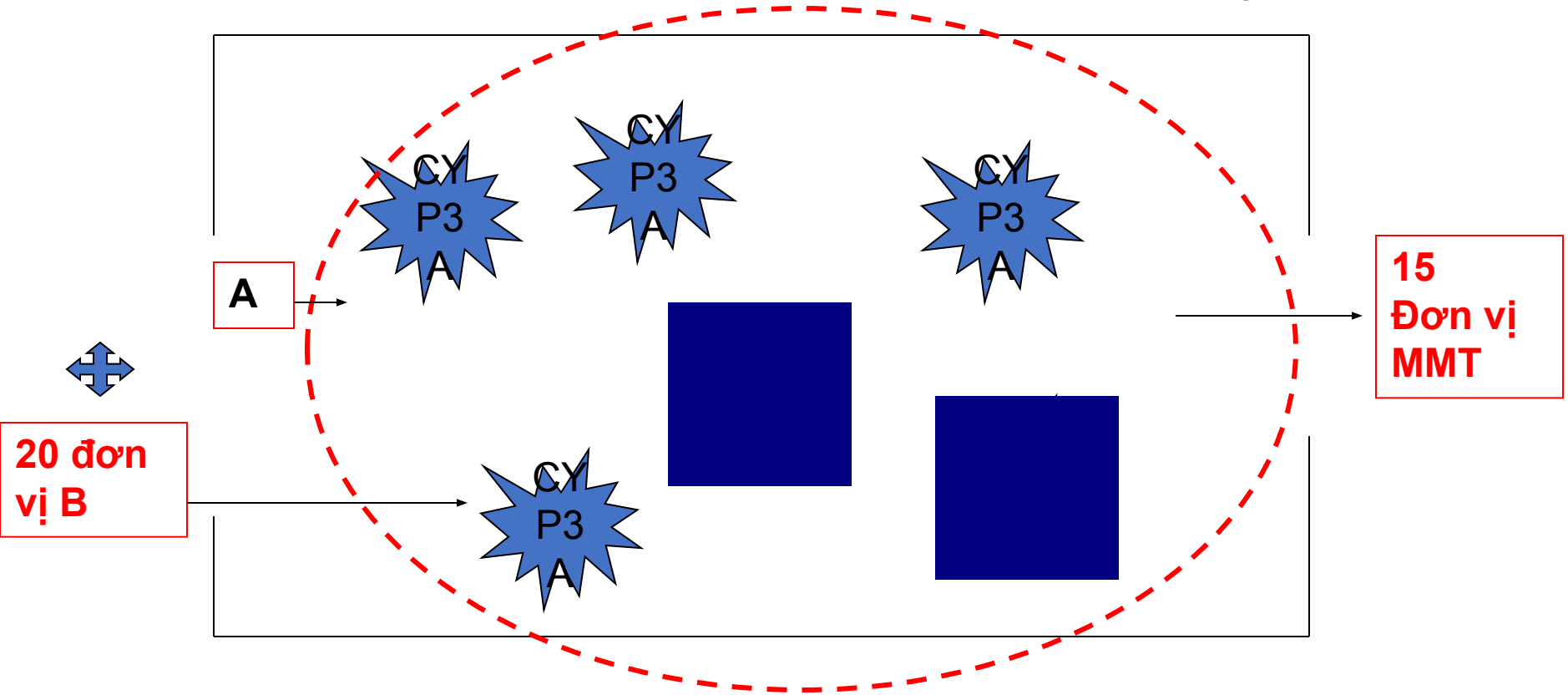


Vietnam  
ITTC



# Thuốc ức chế hệ thống CYP3A4

Tế bào gan



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



# Thải trừ

- **Quá trình loại trừ khỏi cơ thể:**

- Thuốc ở dạng chưa biến đổi

- Các sản phẩm chuyển hóa

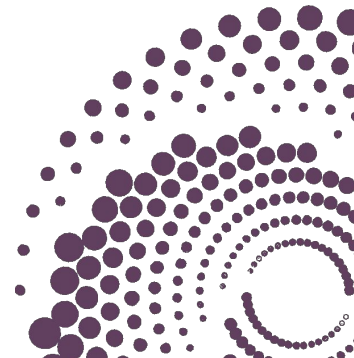
- **Các đường bài xuất:**

- 1. Nước tiểu**

- 2. Phân**

3. Phổi

4. Nước bọt

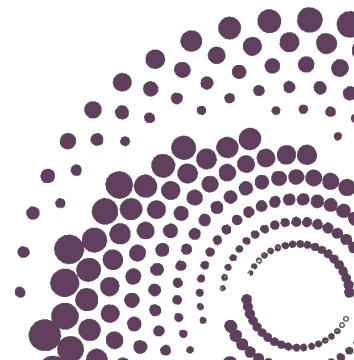




# THẢI TRỪ

Nếu thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính thì sự tăng/ giảm bài xuất sẽ có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

- ✓ **Thay đổi pH của nước tiểu:** khi một thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu, sẽ làm thay đổi độ ion hóa của thuốc dùng kèm, làm thay đổi độ bài xuất của thuốc (axit yếu hoặc bazơ yếu).
- ✓ **Bài xuất tranh chấp tại ống thận:** do 2 chất cùng có cơ chế bài xuất chung tại ống thận nên tranh chấp nhau, chất này làm giảm bài xuất chất khác.



# THẢI TRỪ

- P-glycoprotein, chất vận chuyển anion hữu cơ và chất vận chuyển cation hữu cơ tham gia vào quá trình bài tiết tích cực ở ống thận của một số thuốc.
- Sự ức chế các chất vận chuyển này → ức chế sự thải trừ qua thận khi nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng lên.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





# TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Trong tương tác dược động học, một thuốc thường làm thay đổi sự hấp thụ, phân bố, liên kết protein, chuyển hóa hoặc thải trừ của một thuốc khác. Do đó, thay đổi lượng và sự có mặt của thuốc tại các vị trí trên thụ thể.
- Các tương tác dược động học thay đổi nồng độ và thời gian, chứ không thay đổi kiểu tác dụng.
- Các tương tác thường được dự đoán dựa trên kiến thức về từng thuốc hoặc được phát hiện bằng cách theo dõi nồng độ thuốc hoặc các biểu hiện lâm sàng.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC

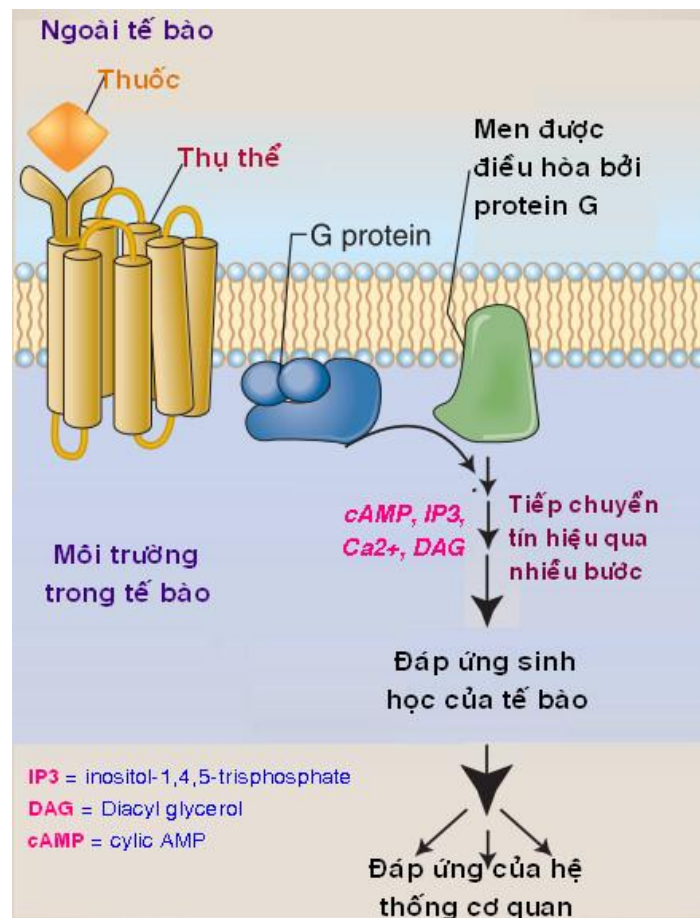


Vietnam  
ITTC



# DƯỢC LỰC

- Đích tác động
- Phương thức tác động
- Cơ chế cấp độ phân tử
- Sự dẫn truyền và khuếch đại tín hiệu

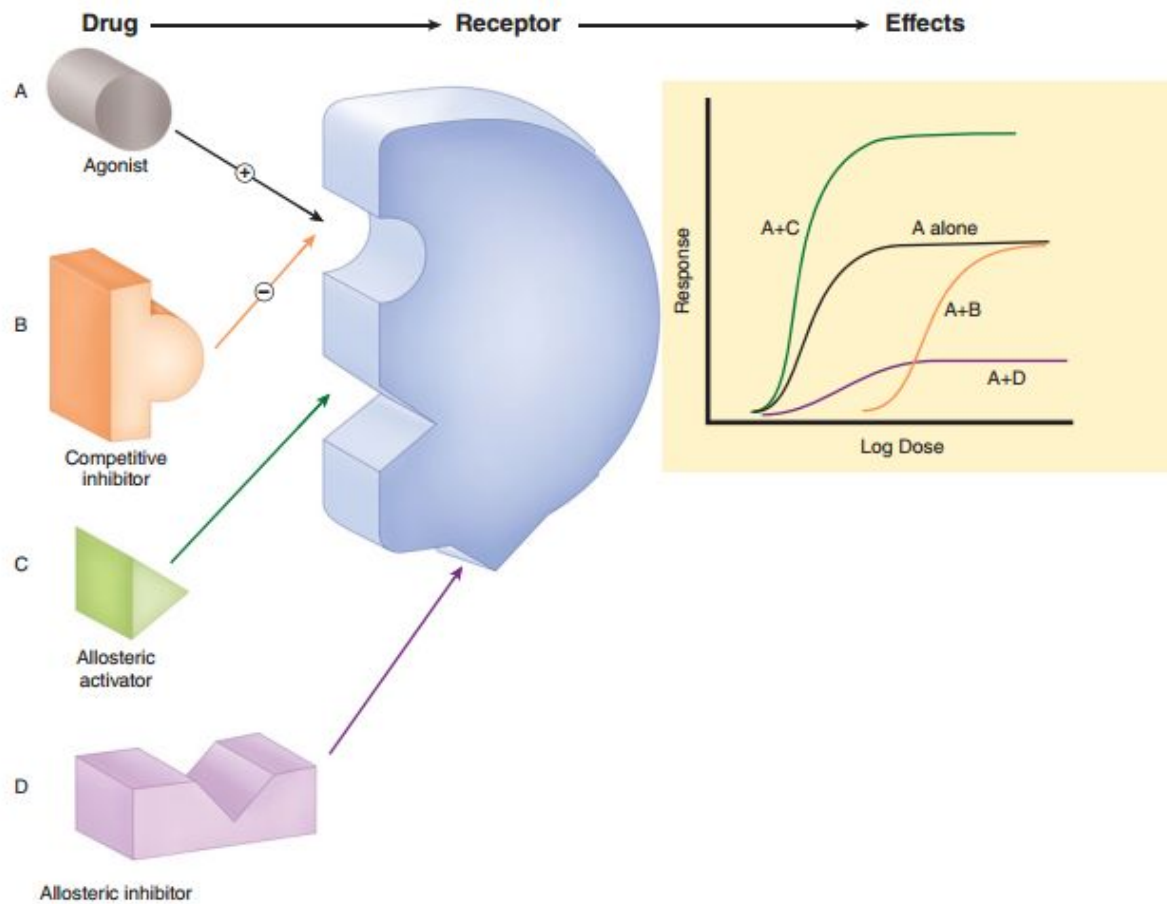


## Đích của thuốc (*Drug targets*)

### Protein điều hòa hòa (*Thụ thể*)

1. **Kênh ion được hoạt hóa bởi chất tín hiệu** (*Ligand-activated ion channels*)
2. **Thụ thể liên kết với protein G** (*G-protein-coupled receptors*)
3. **Thụ thể liên kết men tyrosine kinases** (*Receptor-activated tyrosine kinases*)
4. **Thụ thể nội bào hay thụ thể trong nhân** (*Intracellular nuclear receptors*)





# TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC

- Trong tương tác dược lực học, một thuốc làm thay đổi độ nhạy cảm hoặc đáp ứng của mô đối với một thuốc khác bằng cách có tác dụng tương tự (agonistic) hoặc ngăn cản (đối kháng).
- Những tác động này thường xảy ra ở cấp độ thụ thể nhưng có thể xảy ra ở trong nội bào.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# DƯỢC LỰC HỌC

- Khi các loại thuốc có tác dụng dược lý tương tự được sử dụng đồng thời → cộng hưởng hoặc hiệp đồng.
- Hai loại thuốc có thể có hoặc không hoạt động trên cùng một thụ thể để tạo ra các tác dụng như vậy.
  - ✓ Hai loại thuốc cạnh tranh cho cùng một vị trí liên kết có thể dẫn đến ít tác dụng phụ hơn.
  - ✓ Thuốc tác động lên các thụ thể khác nhau hoặc các quá trình tuần tự có thể hiệp đồng, (ví dụ, nitrat cộng với sildenafil)



# TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC

- Thuốc có tác dụng dược lý đối lập có thể làm giảm phản ứng với một hoặc cả hai loại thuốc.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC

- Tương tác dược lực học của thuốc tương đối phổ biến trong thực hành lâm sàng
- Bằng cách hiểu dược lý của các loại thuốc liên quan, các tương tác có thể được dự đoán → thực hiện các biện pháp đối phó thích hợp → giảm thiểu tác dụng ngoại ý.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





# ĐỘC TÍNH KẾT HỢP

- Việc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều loại thuốc, mỗi loại có tác dụng độc hại trên cùng một cơ quan, có thể làm tăng đáng kể khả năng bị tổn thương cơ quan.
- Hơn nữa, một số loại thuốc có thể tăng cường độc tính đối với cơ quan của một loại thuốc khác, mặc dù loại thuốc tăng cường không có tác dụng độc nội tại đối với cơ quan đó.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# TƯỞNG TÁC



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# HẤP THU

Sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa có thể bị ảnh hưởng do sử dụng đồng thời các tác nhân khác

- Có diện tích bề mặt lớn mà thuốc có thể được hấp thụ,
- Liên kết hoặc tạo phức
- Thay đổi pH dạ dày,
- Làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa, hoặc
- Ảnh hưởng đến protein vận chuyển như p-glycoprotein và các chất vận chuyển anion hữu cơ.



# PHÂN BỐ

Các cơ chế tương tác thuốc làm thay đổi phân phối thuốc bao gồm :

- (1) Cạnh tranh để gắn kết với protein huyết tương,
- (2) Dịch chuyển từ vị trí liên kết mô
- (3) Thay đổi ở hàng rào mô cục bộ, ví dụ, sự ức chế P-glycoprotein trong hàng rào máu não.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# CHUYỂN HÓA

- Kích thích hoặc cảm ứng hệ thống men (enzyme) ở phase 1 và/ hoặc 2 đều có vai trò quan trọng trong tương tác thuốc.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# THẢI TRỪ

Nếu thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính thì sự tăng/ giảm bài xuất sẽ có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

- ✓ **Thay đổi pH của nước tiểu:** khi một thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu, sẽ làm thay đổi độ ion hóa của thuốc dùng kèm, làm thay đổi độ bài xuất của thuốc (axit yếu hoặc bazơ yếu).
- ✓ **Bài xuất tranh chấp tại ống thận:** do 2 chất cùng có cơ chế bài xuất chung tại ống thận nên tranh chấp nhau, chất này làm giảm bài xuất chất khác.



# TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC

- Trong tương tác dược lực học, một thuốc làm thay đổi độ nhạy cảm hoặc đáp ứng của mô đối với một thuốc khác bằng cách có tác dụng tương tự (agonistic) hoặc ngăn cản (đối kháng).
- Những tác động này thường xảy ra ở cấp độ thụ thể nhưng có thể xảy ra ở trong nội bào.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



## II. Những điểm đặc biệt về dược lý của thuốc ARV, PREP, PEP

1. Sơ lược về các thuốc điều trị HIV
2. Cơ chế tác động (dược lực) của thuốc điều trị HIV
3. Các đặc điểm dược động đáng lưu ý của các thuốc HIV đang có mặt tại Việt Nam



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





# 1. Sơ lược về thuốc điều trị HIV

## FDA Approval of HIV Medicines

1981: First AIDS cases are reported in the United States.				
'85-'89	<b>1987</b> Zidovudine (NRTI)			
'90-'94	<b>1991</b> Didanosine* (NRTI)	<b>1992</b> Zalcitabine* (NRTI)	<b>1994</b> Stavudine* (NRTI)	
'95-'99	<b>1995</b> Lamivudine (NRTI) Saquinavir (PI)	<b>1996</b> Indinavir* (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	<b>1997</b> Combivir (FDC) Delavirdine* (NNRTI) Nelfinavir* (PI)	<b>1998</b> Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)
'00-'04	<b>2000</b> Didanosine EC* (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	<b>2001</b> Tenofovir DF (NRTI)	<b>2003</b> Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	<b>2004</b> Epzicom (FDC) Truvada (FDC)
'05-'09	<b>2005</b> Tipranavir (PI)	<b>2006</b> Atripla (FDC) Darunavir (PI)	<b>2007</b> Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	<b>2008</b> Etravirine (NNRTI)
'10-'14	<b>2011</b> Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Rilpivirine (NNRTI)	<b>2012</b> Stribild (FDC)	<b>2013</b> Dolutegravir (INSTI)	<b>2014</b> Cobicistat (PE) Elvitegravir* (INSTI) Truimeq (FDC)
'15-'19	<b>2015</b> Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcobix (FDC)	<b>2016</b> Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	<b>2017</b> Juluca (FDC)	<b>2018</b> Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC) Doravirine (NNRTI) Ibalizumab-uiyk (PAI) Symfi (FDC) Symfi Lo (FDC) Symtuza (FDC) Temixys (FDC)
'20-'24	<b>2020</b> Fostemsavir (AI)	<b>2021</b> Cabenuva (FDC) Cabotegravir (INSTI)		

### Drug Class Abbreviations:

AI: Attachment Inhibitor; CA: CCR5 Antagonist; FDC: Fixed-Dose Combination; FI: Fusion Inhibitor; INSTI: Integrase Inhibitor; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PE: Pharmacokinetic Enhancer; PI: Protease Inhibitor; PAI: Post-Attachment Inhibitor

\*Note: Drugs with an asterisk are no longer available and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations.

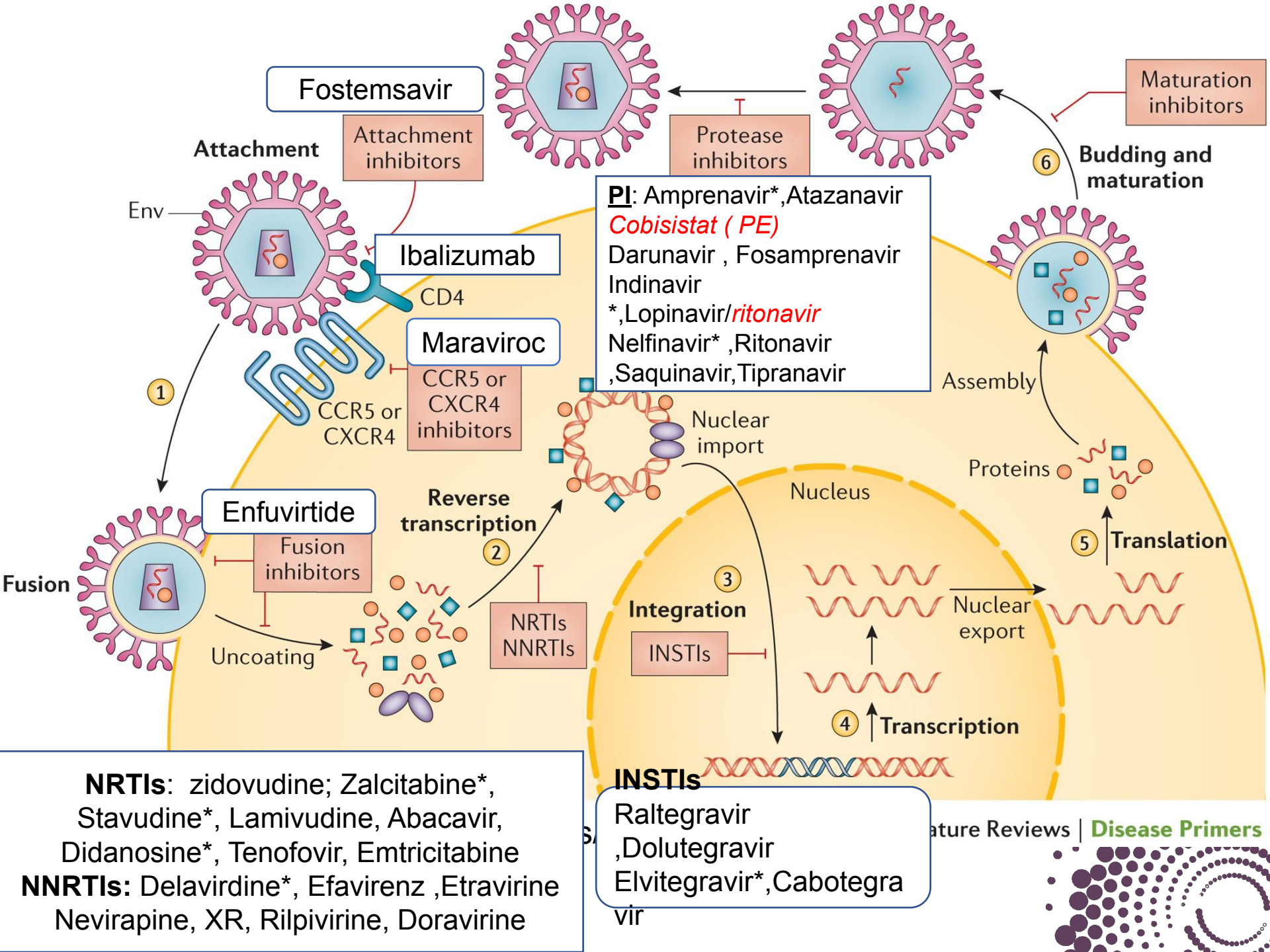


UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





**NRTIs:** zidovudine; Zalcitabine\*, Stavudine\*, Lamivudine, Abacavir, Didanosine\*, Tenofovir, Emtricitabine  
**NNRTIs:** Delavirdine\*, Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, XR, Rilpivirine, Doravirine

**INSTIs**  
 Raltegravir  
 , Dolutegravir  
 Elvitegravir\*, Cabotegravir



ARV		Dược động	Lưu ý
NNRTI	Efavirenz (EFV)	CYP 3A4(induce)	độc thần kinh ngắn, dài hạn Ban, t1/2 dài cho quên liều, nhưng tăng nc kháng nếu dùng ngắt quãng
	Nevirapine (NVP)		Ban nặng, độc gan (nữ/CD4cao), rở
NRTI	Zidovudine (AZT)	Glucuronide thanh thải ở thận	Thiếu máu, dạ dày, teo mô mỡ, toan chuyển hóa, gan nhiễm mỡ, giá thành rẻ
	Didanosine (ddI)		
	Abacavir (ABC)	F83%, CH: alcohol dehydrogenase và glucuronosyltransferase	KT HLA-B5*5701alen -> tránh quá mẫn, tăng nguy cơ MI
	Tenofovir (TDF)- Tenofovir Alafenamide (TAF)	CYP1A2	Độc thận (ống thận gần), xương( mất khoáng), chống HBV
	Emtricitabine (FTC)	<4% gắn pro máu, 86 % dạng không chuyển hóa	Dung nạp tốt/ Tp của tất cả công thức, chống HBV
Lamivudine (3TC)	Ch hóa bởi sulfotransferases.		



ARV		Dược động	Lưu ý
PI	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Ritonavir (RTV)	L: F25%, kết hợp↑, gắn 98% AAG, Alb R:CYP3A4,CYP2D6, CYP3A (inhibitor)	Độc gan, viêm tụy, quá mẫn
	Atazanavir (ATV)	Dùng vs thức ăn ↑sinh khả dụng, 86% gắn AAG, CYP3A	+/- tăng cường; tăng Bilirubin máu có tcls, khả năng độc thận, sỏi thận, sỏi mật, ↓hấp thu với thuốc kháng acid dạ dày. Td phụ GI hơn INSTIs Có thể kéo dài QT, nhịp nhanh thất, ức chế TK
	Darunavir (DRV) /r	CYP3A, 95% gắn protein huyết tương- alpha 1-acid glycoprotein (AAG)	Thường tăng cường r/cobi Không kháng thuốc Khả năng ngừa Td phụ GI hơn INSTIs
INSTI	Dolutegravir (DTG)	Glucuronide hóa (UGT1A1) (quan trọng nhất) CYP3A4,...	Ít độc, t tác vs vài thuốc, chống kháng thuốc hơn INSTI khác
	Raltegravir (RAL)	Glucuronide hóa (UGT1A1) 1 phần nhỏ thải qua thận dạng không đổi	Ít độc, t tác vs vài thuốc, 2l/ngày



# TƯƠNG TÁC ART-METHADONE



VectorStock®

VectorStock.com/4920218



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# TƯƠNG TÁC ARV VÀ METHADONE

**Methadone:** Là chất ức chế hệ thần kinh TW

- Hấp thu: F:90%
- Phân bố:

Liên kết với albumine, protein huyết tương khác và các mô (phổi, gan, thận)

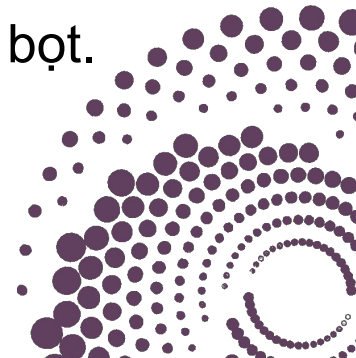
- Chuyển hóa:

Chủ yếu ở gan thông qua men cytochrome P450, quan trọng nhất là CYP3A4, bất hoạt

- Thải trừ:

Chủ yếu qua nước tiểu, ngoài ra qua phân, mồ hôi và nước bọt.

Độ thanh thải ở thận giảm khi pH nước tiểu tăng



# TƯƠNG TÁC ARV VÀ METHADONE

ARV		Methadone
Efavirenz (EFV)	Cảm ứng mạnh CYP3A4	↓ Nồng độ ©Methadone
Nevirapine (NVP)		
Zidovudine (AZT)	Glucuronide, thanh thải ở thận	↑C AZT
Didanosine (ddl)		↓ C ddl
Abacavir (ABC)	CH: alcohol dehydrogenase và glucuronosyltransferase	↓
Tenofovir (TDF)- Tenofovir Alafenamide (TAF)	CYP1A2	Không
Emtricitabine (FTC)	<4% gắn pro máu, 86 % dạng không CH	Không
Lamivudine (3TC)	Ch hóa bởi sulfotransferases.	Không
Dolutegravir (DTG)	Glucuronide hóa (UGT1A1) (quan trọng nhất) CYP3A4,...	Không
Raltegravir (RAL)	Glucuronide hóa (UGT1A1)	Không
Lopinavir/ritonavir ( LPV/r) Ritonavir (RTV)	CYP3A4(induce), CYP2D6(ind)	(↓?) 1 số ↑
Atazanavir (ATV)/r	CYP3A	Không
Darunavir (DRV)/r	CYP3A	↓C, không ý nghĩa Is

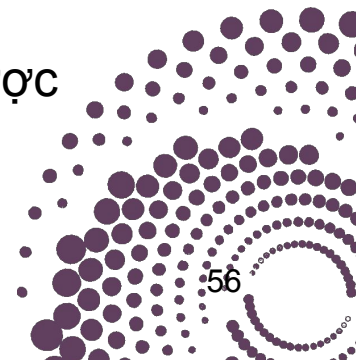
# NNRTIs (EFV) và Methadone

## EFV cảm ứng chuyển hóa methadone

- Tăng điều hòa phiên mã gen
- Tăng tác động enzyme chuyển hóa

## Ảnh hưởng trên lâm sàng của EFV

- Có thể gây triệu chứng cai và cần tăng liều methadone để bù trừ phần thuốc bị tăng chuyển hóa.
- Nồng độ Methadone trong máu sẽ +/- giảm trong khoảng 20-70%
- Điểm COWS  $\geq 5$  ở 20% BN methadone dùng EFV so với 2% không dùng EFV
- Liều methadone trung bình: 154 mg ở BN dùng kèm EFV so với 67 mg ở BN không điều trị EFV
- Thời gian bán thải methadone giảm còn 20 giờ khi dùng kèm EFV
- Hội chứng cai có thể xuất hiện muộn hoặc thậm chí không xuất hiện trong thời gian 5 ngày đến 3 tuần đầu khi mới sử dụng NNRTI
- Tùy thuộc cơ địa –mức độ khác nhau và không dự đoán trước được





# NNRTIs và Methadone

## **DỪNG EFAVIRENZ (EFV)**

### **Nồng độ trong huyết tương và thời gian bán thải của methadone tăng dần**

- Không có nguy cơ ngộ độc, mặc dù có một số BN bị an thần, buồn ngủ
- Sự dụng nạp xuất hiện đối với các mức nồng độ methadone tăng dần
- Sẽ không cần phải chia liều methadone nữa

### **Có cần giảm liều methadone khi ngưng EFV không?**

- Không giảm liều để dự phòng
- Không giảm liều tự động/mặc định
- Cá thể hóa trên từng BN dựa trên đánh giá tác động an thần, buồn ngủ



# INSTIs và Methadone

**Dolutegravir (DTG)** không tương tác với methadone

- Chuyển hóa qua con đường UGT 1A1
- Không ảnh hưởng đến nồng độ methadone trong huyết tương
- Không ảnh hưởng đến tác dụng của methadone lên BN

*Bart et al. 2021 in press; Song et al. 2013*

**Raltegravir (RAL) : không tương tác với methadone**



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# PI và methadone

- **Ít có ý nghĩa lâm sàng** , nhưng vẫn cần theo dõi sát
- **Lopinovir/Ritonavir**: Các số liệu không đồng nhất. Giảm nồng độ Methadone đã được ghi nhận – theo dõi sát sự xuất hiện các dấu hiệu của hội chứng cai
- **Ritonavir**: cảm ứng CYP3A (???), Có thể làm giảm nồng độ methadone - theo dõi sát sự xuất hiện các dấu hiệu của hội chứng cai
- **Atazanavir (ATV)/r**: Không có tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng
- **Darunavir (DRV)/r**: Không có tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng

Khuyến cáo: Theo dõi. Tránh khởi liệu PI và Methadone cùng

# NRTI và methadone

## Zidovudine (AZT)

- Methadone : tăng đáng kể nồng độ AZT trong máu (đến 43%) do:
  - Ức chế quá trình kết hợp với acid glucuronic của AZT
  - Giảm độ thanh thải AZT ở thận.
- Nhiễm độc AZT : thiếu máu, đau cơ, ức chế tủy xương, chán ăn, đau đầu và nôn nhưng rất hiếm gặp trên lâm sàng

## Khuyến cáo:

- Ngộ độc diễn ra từ từ – theo dõi và kiểm tra công thức máu 4-6 tuần sau khi khởi liệu MMT (hoặc AZT nếu bắt đầu sử dụng AZT khi đang điều trị Methadone), sau đó làm định kỳ 6 tháng/lần hoặc tùy theo biểu hiện lâm sàng



# NRTI và methadone

- **Didanosine (DDI )**
- Sử dụng dạng viên nhai: → Nồng độ DDI trong máu sẽ bị giảm 63%
- Cơ chế tương tác chưa rõ ràng – có thể do Methadone ức chế cơ bóp của dạ dày và do đó giảm hấp thụ DDI
- Không có tương tác giữa Methadone và DDI dạng viên tan trong ruột
- Khuyến cáo: Chỉ sử dụng dạng viên tan trong ruột của DDI
- **Các NRTI khác** – không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với methadone



# Methadone: Ức chế TKTW

CH bởi CYP3A4; chất ức chế CYP2D66 và CYP3A4

## NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Giảm đáng kể AUC của methadone (~ 60%); chỉnh liều methadone

Giảm đáng kể AUC của methadone (~ 40-50%); chỉnh liều methadone để có tác động

## NRTI's

- Abacavir (ABC, Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit)
- Tenofovir (Tdf, viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Tăng độ thanh thải methadone ~ 22% (tăng liều methadone có thể xem xét/ một số bệnh nhân

■ Giảm didanosine AUC ~ 41-60% (xem xét liều dạng viên nén didanosine tăng hoặc chuyển sang công thức bọc ruột)

■ Giảm stavudine AUC ~ 23%

■ Tăng AUC của zidovudine ~ 40% (tăng AUC ~ 29% khi điều trị mãn tính)

## PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Tương tác rất thay đổi và bệnh nhân nên được đánh giá trên cơ sở cá nhân

■ Giảm nồng độ methadone ~ 13-30%; theo dõi hccai và xem xét tăng liều methadone nếu cần

■ Giảm AUC của methadone ~ 16-36% (có thể yêu cầu tăng liều methadone)

■ Giảm AUC của methadone ~ 26-53% (có thể yêu cầu tăng liều methadone)

■ Giảm AUC của methadone ~ 47% (có thể yêu cầu tăng liều methadone)

■ Giảm AUC của methadone ~ 37% (có thể yêu cầu tăng liều methadone)

■ Giảm AUC của methadone xuống ~ 50% (có thể yêu cầu liều lượng methadone tăng)

## CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

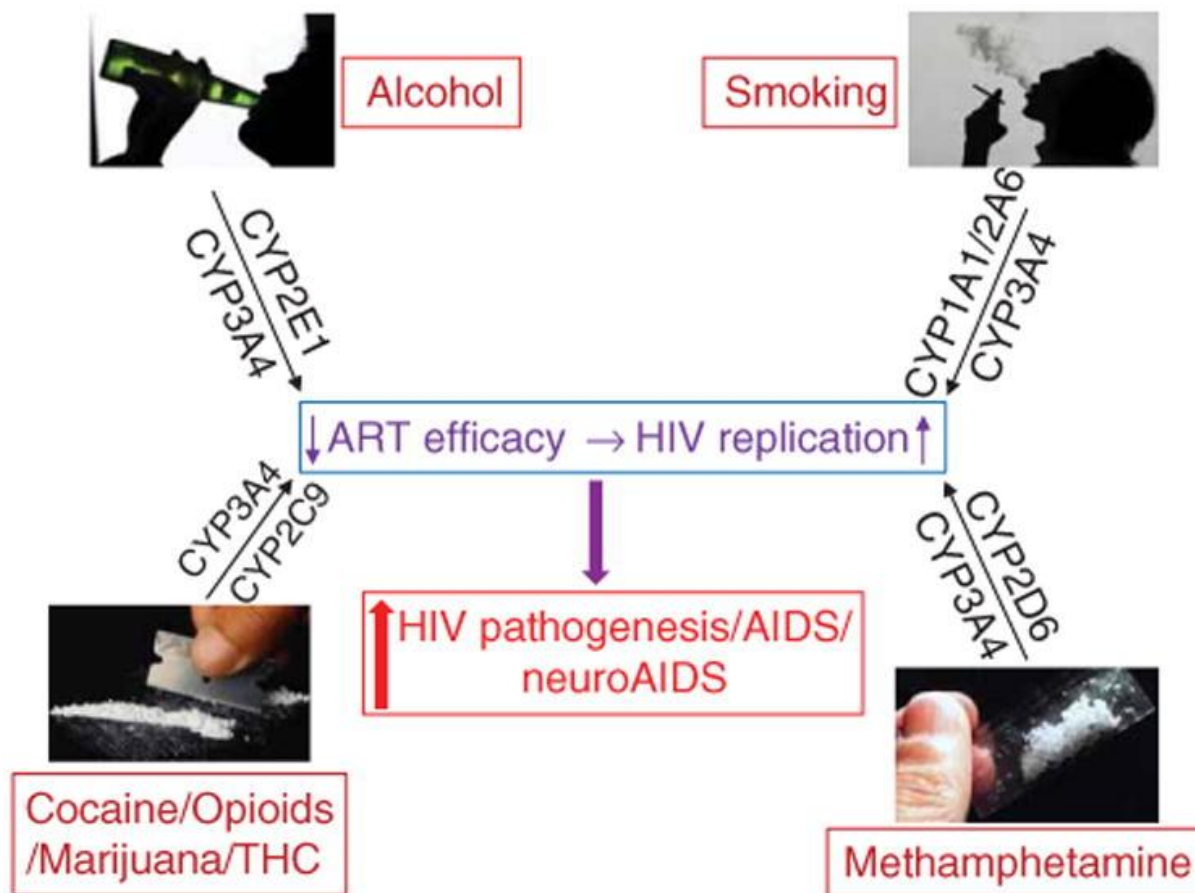
Không

## INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Không

# TƯƠNG TÁC ARV- MA TÚY



# TƯƠNG TÁC ARV- METH



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





# METH (MAMP)

- **Methamphetamine :**

- ✓ Gây ra độc tính ngoại vi, thần kinh ở người +/- nhiễm HIV
- ✓ Độc tính của MAMP ở người nhiễm > người không nhiễm HIV
- ✓ Sử dụng MAMP thường xuyên có liên quan : ↑ tải lượng virus và giảm hiệu quả điều trị ARV.



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# Methamphetamine

- Dược động:
  - ✓ Có tính ưa mỡ cao
  - ✓ CYP2D6( chính), CYP3A4( cảm ứng)
  - ✓ Tạo chất CH: amphetamine và 4-Hydroxymethamphetamine
  - ✓ Amphetamine → 4-hydroxymethamphetamine và norephedrine
- Dược lực:
  - ✓ Là tác nhân giống giao cảm, kích thích mạnh ( tác động lên thụ thể  $\alpha\beta$  giao cảm ngoại vi)
  - ✓ Tác động lên hệ TK TW - vỏ não/ hệ thống lưới : tăng hoạt hệ thống chất dẫn truyền TK amin ( serotonin, adrenalin, dopamin)



# METH

- Là tác nhân giống giao cảm, kích thích mạnh ( tác động lên thụ thể  $\alpha\beta$  giao cảm ngoại vi)
- Tác động lên hệ TK TW - vỏ não/ hệ thống lưới : tăng hoạt hệ thống chất dẫn truyền TK amin ( serotonin, adrenalin, dopamin)



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# TÁC ĐỘNG SINH LÝ CỦA ATS (LIỀU THẤP)



Tăng huyết áp  
↓ nhịp tim ( ↑ với liều cao)  
Đánh trống ngực



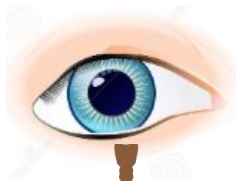
Co thắt cơ vòng bàng  
quang



↑↓phụ thuộc trương lực cơ  
bản



Khô miệng  
Ức chế thèm ăn → giảm cân (dung nạp  
nhẹ)



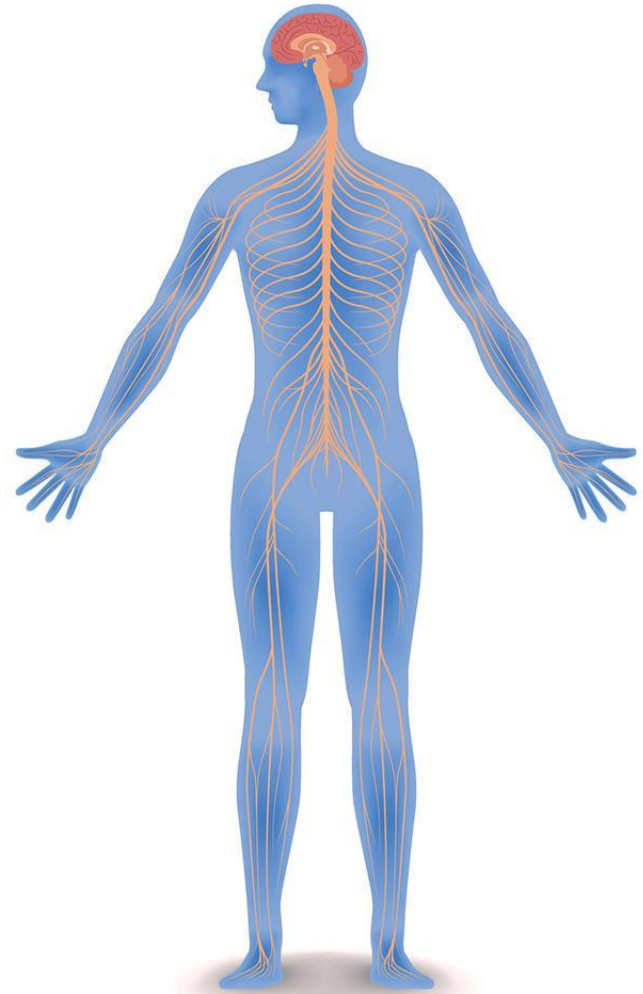
Giãn đồng tử  
Nhạy cảm ánh sáng  
Nhìn mờ



Kích thích hô hấp

# TÁC ĐỘNG LÊN TK TW

- ↑ cảnh giác
- ↑ hưng phấn, khoái cảm
- ↑ khả năng
- ↑ tập trung, chú ý
- ↑ kỹ năng, hành vi tình dục
- ↑ chấp nhận rủi ro
- Giải ức chế và cảm thấy có mục đích
- Hết mệt mỏi, buồn ngủ



# MAMP-ART

- MAMP có thể cảm ứng CYP3A4 → tăng chuyển hóa của NNRTI và PI → giảm đáp ứng với thuốc ART.
  - MAMP cũng có thể tương tác với CYP3A4 và cạnh tranh với các tương tác CYP3A4-ARTs → tương tác ba chiều MAMP-ART-CYP3A4 → thay đổi chuyển hóa của ART.
  - MAMP làm thay đổi sự liên kết của các PI theo cách khác nhau:
    - ✓ Tăng sự gắn kết của các PI loại II, vd: ritonavir,
    - ✓ Giảm / không có ảnh hưởng đến sự gắn kết của các PI
- có khả năng thay đổi chuyển hóa của PI theo những cách khác nhau.



# MAMP- ART

- CYP2D6 là một enzym gan chuyển hóa cả MAMP và chất ức chế protease (PI).
- Một số PI - đặc biệt là ritonavir (RTV) và delavirdine (DLV) - có ái lực với enzym này cao hơn so với methamphetamine.
- Khi dùng chung, CYP2D6 sẽ chuyển hóa PI trước khi chuyển hóa MAMP. Sự chuyển hóa chậm trễ của MAMP làm tăng nồng độ trong máu lên mức nguy hiểm, đặc biệt là trong não - tăng gấp 3 đến 10 lần - có thể dẫn đến quá liều gây tử vong.



# TƯƠNG TÁC ART VÀ MAMP

ARV	Đặc điểm lưu ý	Methamphetamine
Efavirenz (EFV)	Cảm ứng CYP3A4	
Nevirapine (NVP)		
Zidovudine (AZT)	Glucuronide, thanh thải ở thận	
Didanosine (ddI)		
Abacavir (ABC)	CH: alcohol dehydrogenase và glucuronosyltransferase	
Tenofovir (TDF)- Tenofovir Alafenamide (TAF)	CYP1A2	
Emtricitabine (FTC)	<4% gắn pro máu, 86 % dạng không CH	
Lamivudine (3TC)	Ch hóa bởi sulfotransferases.	
Dolutegravir (DTG)	Glucuronide hóa (UGT1A1) (quan trọng nhất) CYP3A4,...	
Raltegravir (RAL)	Glucuronide hóa (UGT1A1)	
Lopinavir/ritonavir ( LPV/r) Ritonavir (RTV)	CYP3A4(induce), CYP2D6(ind)	☒
Atazanavir (ATV)/r	CYP3A	
Darunavir (DRV)/r	CYP3A	



	<b>METH</b> Hoang tưởng, lo lắng, trầm cảm, ảo giác, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tăng thân nhiệt, tiêu cơ vân, tiêu chầy, rối loạn cương dương, nghiện răng
	Chuyển hóa bằng cách hydroxyl hóa và khử amin qua con đường CYP2D6; Các chất ức chế CYP2D6 có thể làm tăng mức amphetamine (cố gắng tránh)
<b>NNRTI's</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Delavirdine (rescriptor)</li> <li>■ Efavirenz (Sustiva)</li> <li>■ Nevirapine (Viramune)</li> <li>■ Etravirine (Intelence)</li> <li>■ Rilpivirine (Edurant)</li> </ul>	Không
<b>NRTI's</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Abacavir (ABC,Ziagen)</li> <li>■ Didanosine (Ddl, Videx)</li> <li>■ Emtricitabine (FTC, Emtriva)</li> <li>■ Lamivudine (3TC, Epivir)</li> <li>■ Stavudine (D4t, Zerit) ■</li> <li>■ Tenofovir (Tdf,viread)</li> <li>■ Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)</li> </ul>	Không
<b>PI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)</li> <li>■ Darunavir (Prezista)</li> <li>■ Indinavir (Crixivan)</li> <li>■ Lopinavir/Ritonavir</li> <li>■ Nelfinavir (Viracept)</li> <li>■ Ritonavir (Norvir)</li> <li>■ Saquinavir (Fortovase, Invirase)</li> <li>■ Tipranavir (Aptivus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sử dụng ritonavir liều đầy đủ hoặc ritonavir liều thấp để tăng cường các chất ức chế protease khác có khả năng làm tăng nồng độ amphetamine trong máu</li> </ul> Không  Tăng C METH lên 2-3 lần
<b>CCR5 Inhibitor ■ Maraviroc</b>	Không
<b>INTEGRASE INHIBITOR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Elvitegravir/cobicistat</li> <li>■ Dolutegravir (Tivicay)</li> <li>■ Raltegravir (Isentress)</li> </ul>	Có khả năng tăng CMETH Không

# ART- Cần sa (THC)

- Chưa có báo cáo về tương tác giữa thuốc điều trị HIV và cần sa.
- Sự tương tác các thành phần cần sa với CYP3A, CYP1A, CYP2C9, CYP2A6 và CYP2B6 ( cảm ứng hoặc ức chế) có thể làm giảm PI (Sử dụng cần sa với **atazanavir** có thể làm giảm nồng độ atazanavir)
- Các nghiên cứu gần đây cho thấy sử dụng cần sa cùng với một số loại thuốc điều trị HIV như etravirine và efavirenz (cảm ứng CYP3A4) có thể làm gia tăng tác dụng của cần sa.



## Cần sa:LNhip tim nhanh, mất ức chế, khô miệng, ảo giác thị giác

Chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính qua CYP3A4, 2C9, và 2C6; chất ức chế / cảm ứng CYP3A4 có thể can thiệp vào chuyển hóa THC

### NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

### NRTI's

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

### PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz) →
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Khả năng tăng C THC

Trong một nghiên cứu, nồng độ atazanavir đã giảm tới 60% ở những bệnh nhân sử dụng cần sa.

### CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

Không

### INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat →
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Khả năng tăng C THC

# ART- Cocaine

- Các enzym CYP3A (CYP3A4 và CYP3A5) chịu trách nhiệm một phần trong chuyển hóa cocaine .
- Vì hầu hết NNRTI và PI được chuyển hóa bởi CYP3A4 → khả năng xảy ra tương tác cocaine-ART thông qua con đường CYP (cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 ) ở bệnh nhân nhiễm HIV → thay đổi chuyển hóa cocaine.
- Dùng cocaine với một số NNRTI (efavirenz, nevirapine và etravirine) → tăng nồng độ cocaine
- Vì chất chuyển hóa của cocaine, norcocaine, được coi là chất độc với gan, sự chuyển hóa của cocaine bị thay đổi bởi các loại thuốc kháng retrovirus sẽ dẫn đến tổn thương gan nghiêm trọng.



# COCAINE: Tăng tốc độ sao chép của virus HIV trong ống nghiệm, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, co giật, trầm cảm, lo lắng

Được chuyển hóa chủ yếu bởi các esterase ở mô và huyết tương không đặc hiệu; một số chuyển hóa (-10%) qua CYP3A4

## NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

## NRTI's

- Abacavir (ABC, Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf, viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

## PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Không

## CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

Không

## INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)

Không

# ART- Rượu

- Chuyển hóa chính: CYP2E1
- Tiêu thụ ethanol kéo dài → gây cảm ứng CYP3A4.
- CYP3A4 chịu trách nhiệm chuyển hóa tất cả NNRTI và PI

→ có thể làm tăng chuyển hóa, giảm hiệu quả và tăng độc tính của thuốc

- Etanol tương tác khác biệt với CYP3A4 khi có các loại PI khác nhau
  - ✓ Loại I: atazanavir, lopinavir, saquinavir và tipranavir : không CHT
  - ✓ Loại II: indinavir và ritonavir: CHT

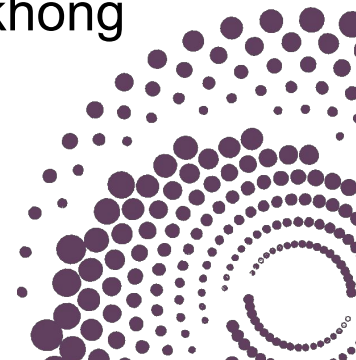
→ giảm đáng kể sự chuyển hóa



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



**RƯỢU:** Lú lẫn, mất phương hướng, mất phối hợp, mất thăng bằng và khả năng phán đoán, hô hấp, trầm cảm, sưng sờ, hôn mê

Chuyển hóa bởi alcohol dehydrogenase và aldehyde dehydrogenase; cảm ứng CYP2E1, CYP3A

### **NNRTI's**

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

### **NRTI's**

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit)
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Tăng abacavir AUC ~40% (giảm chuyển hóa abacavir bởi alcohol dehydrogenase)  
Tăng nguy cơ viêm tụy

### **PI**

- Fosamprenavir (Lexiva)
- Amprenavir (Agenerase)
- Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Không

### **CCR5 Inhibitor**

- Maraviroc (Selzentry)

Không

### **INTEGRASE INHIBITOR**

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Baltegravir (ISENTRESS)

Không

# ART- Ketamine

- Ketamine: thuốc gây mê.
- Cơ chế tác động: đối kháng không cạnh tranh lên thụ thể NMDA.
- Hiệu ứng ảo giác kéo dài trong khoảng 1 giờ, tăng huyết áp, suy giảm chức năng bộ nhớ và thay đổi thị giác. Ở liều cao, trải nghiệm khó chịu như thoát ra khỏi cơ thể và cận kề cái chết, chống trầm cảm (AMPA)
- Chuyển hóa: CYP3A4 and CYP2B6





# ART- Ketamine

- Ketamine + NNRTI (efavirenz, etravirine và nevirapine) → có thể làm giảm nồng độ ketamine.
- Ritonavir + Ketamine



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



**Ketamine** :Hoang tưởng, lo lắng, hưng cảm, ảo giác, " (trạng thái phân ly.  
Nồng độ cao có thể gây ra nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, ức chế hô hấp

N-demethyl hóa và hydroxyl hóa (có thể qua trung gian CYP3A4); chất ức chế yếu có thể có củaCPY2D1 và CYP3A4

**NNRTI's**

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

**NRTI's**

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

**PI**

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Có khả năng làm tăng tác dụng của ketamine (an thần hơn, tăng nhịp tim và huyết áp). Hiệu ứng kéo dài hơn

Kết hợp có thể làm tăng nguy cơ viêm gan do thuốc

**CCR5 Inhibitor**

- Maraviroc (Selzentry)

Không

**INTEGRASE INHIBITOR**

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)

Khả năng tăng mức ketamine;tác dụng có thể kéo dài hơn với cobicista

**AMYL NITRITE (amyl nitrate, poppers):** Làm giảm mức độ glutathioine; hít phải có thể làm giãn mạch (hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, nhức đầu), đỏ bừng da

**NNRTI's**

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

**NRTI's**

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

**PI**

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Không

**CCR5 Inhibitor**

- Maraviroc (Selzentry)

Không

**INTEGRASE INHIBITOR**

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Không

## **BZD: Ức chế thần kinh trung ương, buồn ngủ, mất trí nhớ, suy giảm khả năng phối hợp**

Hầu hết các tác nhân được chuyển hóa rộng rãi ở gan bởi hệ thống CYP3A4; lorazepam, oxazepam và temazepam được chuyển hóa bằng cách liên hợp qua glucuronid hóa.

### **NNRTI's**

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Có khả năng ức chế sự chuyển hóa của benzodiazepine thông qua sự ức chế CYP3A4 và làm tăng nguy cơ tác dụng phụ; nên tránh sử dụng đồng thời. Mức độ thuốc Diazepam có thể tăng bởi etravirine; có thể cần giảm liều lượng diazepam

### **NRTI's**

- Abacavir (ABC, Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit)
- Tenofovir (Tdf, viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

### **PI**

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Nên tránh sử dụng PI với các benzodiazepin do tăng nguy cơ an thần và ức chế hô hấp; midazolam và triazolam chống chỉ định đặc biệt với tất cả các PI. Midazolam IV có thể được sử dụng thận trọng như một liều duy nhất nếu được theo dõi. Giảm hiệu quả điều trị của lorazepam, oxazepam và temazepam (theo dõi để hội chứng cai)

### **CCR5 Inhibitor**

- Maraviroc (Selzentry)

Không

### **INTEGRASE INHIBITOR**

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Có thể làm tăng AUC của các benzodiazepin tiêm tĩnh mạch; đặc biệt midazolam và diazepam. Tránh dùng midazolam và triazolam đường uống. IV midazolam có thể được sử dụng một cách thận trọng như một liều duy nhất nếu được theo dõi.

# THUỐC LẮC : Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, mất nước, khô miệng, căng cứng hàm, nghiến răng, trầm cảm

CYP2D6 khử methyl quan trọng trong quá trình chuyển hóa; Chất ức chế 2D6 có khả năng làm tăng mức độ ngây ngây

## NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

## NRTI's

- Abacavir (ABC, Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf, viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

## PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Tăng nồng độ thuốc lắ

Tăng nguy cơ sỏi thận do mất nước  
Có khả năng tăng nồng độ thuốc lắ

Tăng nồng độ thuốc lắ 5-10 lần -> nên tránh

## CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

Không

## INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)

Có khả năng tăng nồng độ thuốc lắ

	<b>THUỐC TRỊ RỐI LOẠN CƯỜNG DƯƠNG (avanafil (Stendra), sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis), vardenafil (Levitra)) Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim (ngừng tim và tử vong), nhức đầu, đỏ bừng, viêm mũi, khó tiêu, buồn nôn và ảnh hưởng thị giác, DV cương cứng kéo dài và đau</b>
	Được chuyển hóa qua CYP3A4/ gan
<b>NNRTI's</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Delavirdine (rescriptor)</li> <li>■ Efavirenz (Sustiva)</li> <li>■ Nevirapine (Viramune)</li> <li>■ Etravirine (Intelence)</li> <li>■ Rilpivirine (Edurant)</li> </ul>	<p>Có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil. Sử dụng sildenafil với liều giảm 25 mg mỗi 48 giờ, tadalafil với liều giảm 10 mg mỗi 72 giờ, vardenafil với liều giảm không quá 2,5 mg mỗi 72 giờ và theo dõi chặt chẽ các tác dụng ngoại ý. Không sử dụng với avanafil</p> <p>Etravirine đã được chứng minh là làm giảm nồng độ sildenafil, mặc dù có thể được sử dụng cùng nhau mà không cần điều chỉnh liều lượng sildenafil. Liều lượng sildenafil có thể cần được điều chỉnh dựa trên tác dụng lâm sàng. Tương tác tương tự cũng được dự đoán với tadalafil và vardenafil.</p>
<b>NRTI's</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Abacavir (ABC,Ziagen)</li> <li>■ Didanosine (Ddl, Videx)</li> <li>■ Emtricitabine (FTC, Emtriva)</li> <li>■ Lamivudine (3TC, Epivir)</li> <li>■ Stavudine (D4t, Zerit) ■</li> <li>■ Tenofovir (Tdf,viread)</li> <li>■ Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)</li> </ul>	Không
<b>PI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)</li> <li>■ Darunavir (Prezista)</li> <li>■ Indinavir (Crixivan)</li> <li>■ Lopinavir/Ritonavir</li> <li>■ Nelfinavir (Viracept)</li> <li>■ Ritonavir (Norvir)</li> <li>■ Saquinavir (Fortovase, Invirase)</li> <li>■ Tipranavir (Aptivus)</li> </ul>	<p>Có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil. Sử dụng sildenafil giảm liều 25 mg mỗi 48 giờ, tadalafil với liều giảm 10 mg mỗi 72 giờ, vardenafilat giảm liều không quá 2,5 mg mỗi 72 giờ và theo dõi chặt chẽ các tác dụng ngoại ý. Không sử dụng với avanafil.</p> <p>Tăng sildenafil AUC ~ 340% và vardenafil AUC gấp 16 lần. Có thể làm tăng nồng độ tadalafil</p> <p>Làm tăng sildenafil AUC 1000%, tadalafil AUC 124%, và vardenafil AUC gấp 49 lần và thời gian bán thải 5-6 lần. Theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ.</p> <p>Tăng AUC của sildenafil ~ 210%. Có thể làm tăng nồng độ tadalafil và vardenafil. Theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ.</p>
<b>CCR5 Inhibitor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maraviroc (Selzentry)</li> </ul>	Không
<b>INTEGRASE INHIBITOR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Elvitegravir/cobicistat</li> <li>■ Dolutegravir (Tivicay)</li> </ul>	Có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil. Sử dụng sildenafil với liều giảm 25 mg mỗi 48 giờ, tadalafil với liều giảm 10 mg mỗi 72 giờ, vardenafil với liều giảm không quá 2,5 mg mỗi 72 giờ và theo dõi chặt chẽ các tác dụng ngoại ý. Không sử dụng với avanafil.

**GBH:** (gamma-hydroxy-butyrate, ) Gây co giật, nhịp tim chậm, ức chế hô hấp nặng, hạ huyết áp, hôn mê nôn mửa, tử vong

Sử dụng con đường CYP2D6 chuyển hóa

**NNRTI's**

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

**NRTI's**

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

**PI**

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

PI có khả năng tăng nồng độ GBH

**CCR5 Inhibitor**

- Maraviroc (Selzentry)

Không

**INTEGRASE INHIBITOR**

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Baltegravir (Isentress)

có khả năng tăng nồng độ GBH với Cobicistat

# Heroin: Trạng thái mơ màng của sự ám áp và hạnh phúc với liều lượng nhỏ; ức chế thần kinh trung ương, buồn ngủ, ức chế hô hấp, co đồng tử, buồn nôn / nôn khi dùng quá liều

Chuyển hóa : CYP3A4

## NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

## NRTI's

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

## PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Có thể giảm nồng độ heroin

Có thể giảm 50% C heroin

## CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

Không

## INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Không



## LSD: Hoang tưởng, ảo giác thị giác và thính giác

### NNRTI's

- Delavirdine (rescriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Nevirapine (Viramune)
- Etravirine (Intelence)
- Rilpivirine (Edurant)

Không

### NRTI's

- Abacavir (ABC,Ziagen)
- Didanosine (Ddl, Videx)
- Emtricitabine (FTC, Emtriva)
- Lamivudine (3TC, Epivir)
- Stavudine (D4t, Zerit) ■
- Tenofovir (Tdf,viread)
- Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)

Không

### PI

- Fosamprenavir (Lexiva) ■ Amprenavir (Agenerase) ■ Atazanavir (Reyataz)
- Darunavir (Prezista)
- Indinavir (Crixivan)
- Lopinavir/Ritonavir
- Nelfinavir (Viracept)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase, Invirase)
- Tipranavir (Aptivus)

Không

### CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (Selzentry)

Không

### INTEGRASE INHIBITOR

- Elvitegravir/cobicistat
- Dolutegravir (Tivicay)
- Raltegravir (Isentress)

Không

# Tương tác ART

- Liên quan CYP
- Liên quan bơm P-gp



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



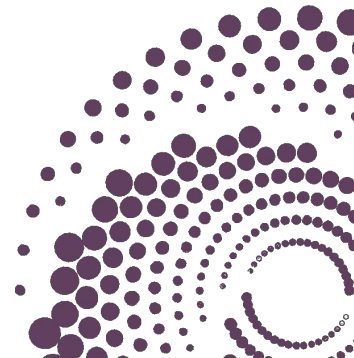
# Liên quan bơm P-gp

- Thuốc (ART) không chỉ là cơ chất mà còn gây ức chế hoặc cảm ứng P-gp → tương tác thuốc - thuốc tiềm ẩn.
- Ức chế P-gp → ↑ sinh khả dụng nội bào và hiệu quả của ART, nhưng nó có thể dẫn đến các tác dụng phụ và độc tính.
- Cảm ứng P-gp có thể dẫn đến C thuốc huyết tương dưới mức tối ưu → ↓ hiệu quả.



# Liên quan bơm P-gp

- Darunavir và saquinavir: cảm ứng P-gp  $\rightarrow$   $\downarrow$  F của các thuốc kháng retrovirus khác được kê đơn như một phần của liệu pháp phối hợp
- Nelfinavir, ritonavir và nevirapine đã được chứng minh là làm tăng sự tích tụ của thuốc raltegravir có thể thông qua cơ chế phụ thuộc P-gp.
- Sự hấp thụ và sinh khả dụng của atazanavir giảm đáng kể khi tenofovir disoproxil fumarate, sự vận chuyển atazanavir được báo cáo là giảm khi có ritonavir



# Popper

- Nitrites (poppers, amyl, butyl, hoặc isobutyl nitrit, Locker Room và Rush) được hít để tăng cường ham muốn tình dục.
- Có ít bằng chứng về nguy cơ đáng kể
  - ✓ Giãn mạch
  - ✓ Hạ huyết áp nhẹ,
  - ✓ Chóng mặt và đỏ bừng,
  - ✓ Phản xạ tăng nhịp tim
  - ✓ Có thể gây methemoglobin.



# NGUY CƠ KHI TRỘN CHUNG CÁC LOẠI CHẤT

Popper (Alkyl nitrit)

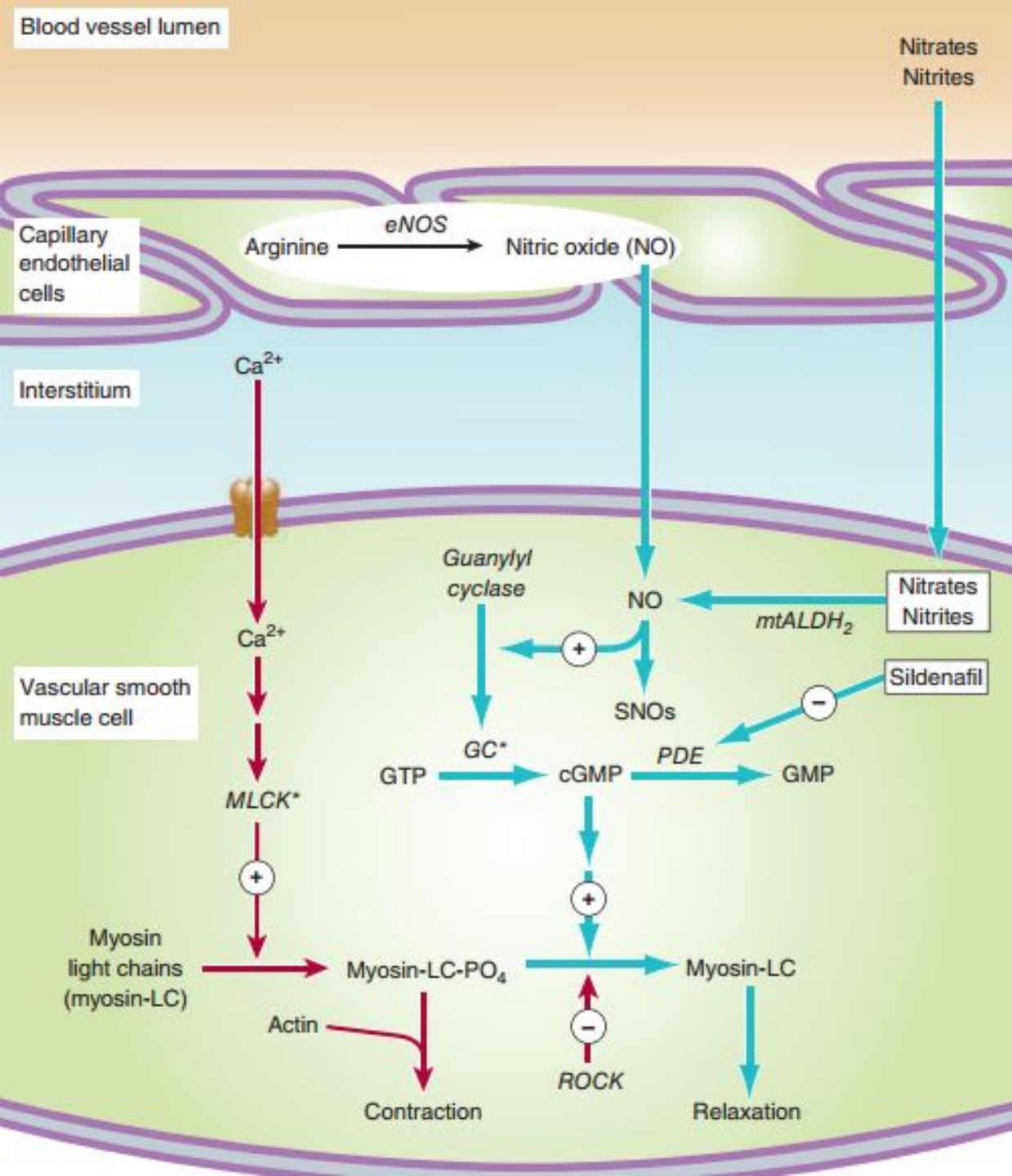


Thuốc điều trị RL cương dương:  
sildenafil (Viagra), vardenafil  
(Levitra) và tadalafil (Cialis)...



Rất nguy hiểm khi kết hợp với ức chế phosphodiesterase do có thể dẫn đến tụt huyết áp và tử vong.





Do cả hai đều có tác động **dãn mạch** nên khi kết hợp:

- Gây giảm huyết áp → ngất xỉu.

hoặc

- Tụt huyết áp nặng → đột quỵ.



# Tương tác gì sẽ xảy ra?

Ritonavir



shutterstock.com · 1902186712



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC





- Ritonavir hoặc cobicistat làm gia tăng nguy cơ tương tác giữa poppers với các loại thuốc điều trị rối loạn cương dương, gây tụt huyết áp rất nguy hiểm.
- Thuốc trị RL cương ( Vd: Viagra ) chuyển hóa qua CYP450 3A4 (chính), CYP2C9



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



Popper (Alkyl nitrit)



ATS



Tăng nhịp tim quá  
mức



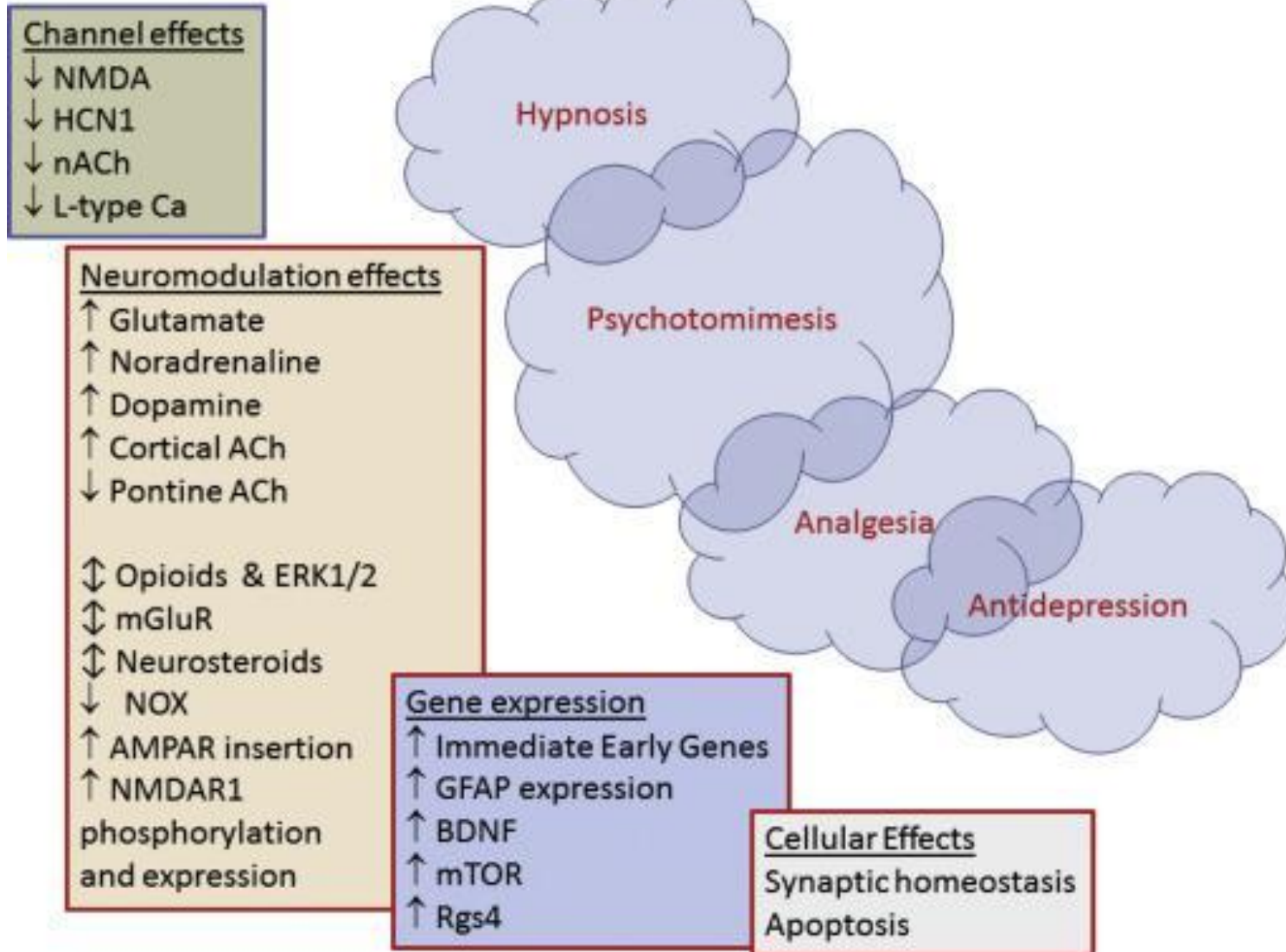
UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# Ketamine



**Ketamine**



**An  
thần**



**Rượu, bia**



**Opioid**

**Nước biển  
GHB/GBL**

**Thuốc ngủ  
BZD,  
barbiturate**

**Cộng hưởng tác động ức chế thần kinh tăng nguy cơ suy hô hấp, hôn mê và tử vong.**



# Ketamine



- Chuyển hóa :
  - ✓ CYP2B6
  - ✓ CYP3A4



## Thuốc an thần

- Phenolbarbital :
  - ✓ Cảm ứng CYP2B6
- Carbamazepine :
  - ✓ Cảm ứng CYP450
  - ✓ Chuyển hóa bởi CYP3A4
- Phenytoin:
  - ✓ Cảm ứng CYP3A4 , CYP2C9



# Ketamine



**Ma túy  
kích  
thích**

**Mephedrone  
(muối tắm)**

**MDMA  
(thuốc lắc)**

**Metamphetamine**

**Thuốc chống trầm  
cảm (SNRI, IMAO)**

**Cộng hưởng tác dụng lên tim mạch gây  
tăng huyết áp, tăng nhịp tim, đánh trống  
ngực và loạn nhịp tim**



# TƯƠNG TÁC

- ATS+ thuốc chống trầm cảm



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# METH

- Tác động lên hệ TK TW - vỏ não/ hệ thống lưới : tăng hoạt hệ thống chất dẫn truyền TK amin ( serotonin, adrenalin, dopamin)



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC

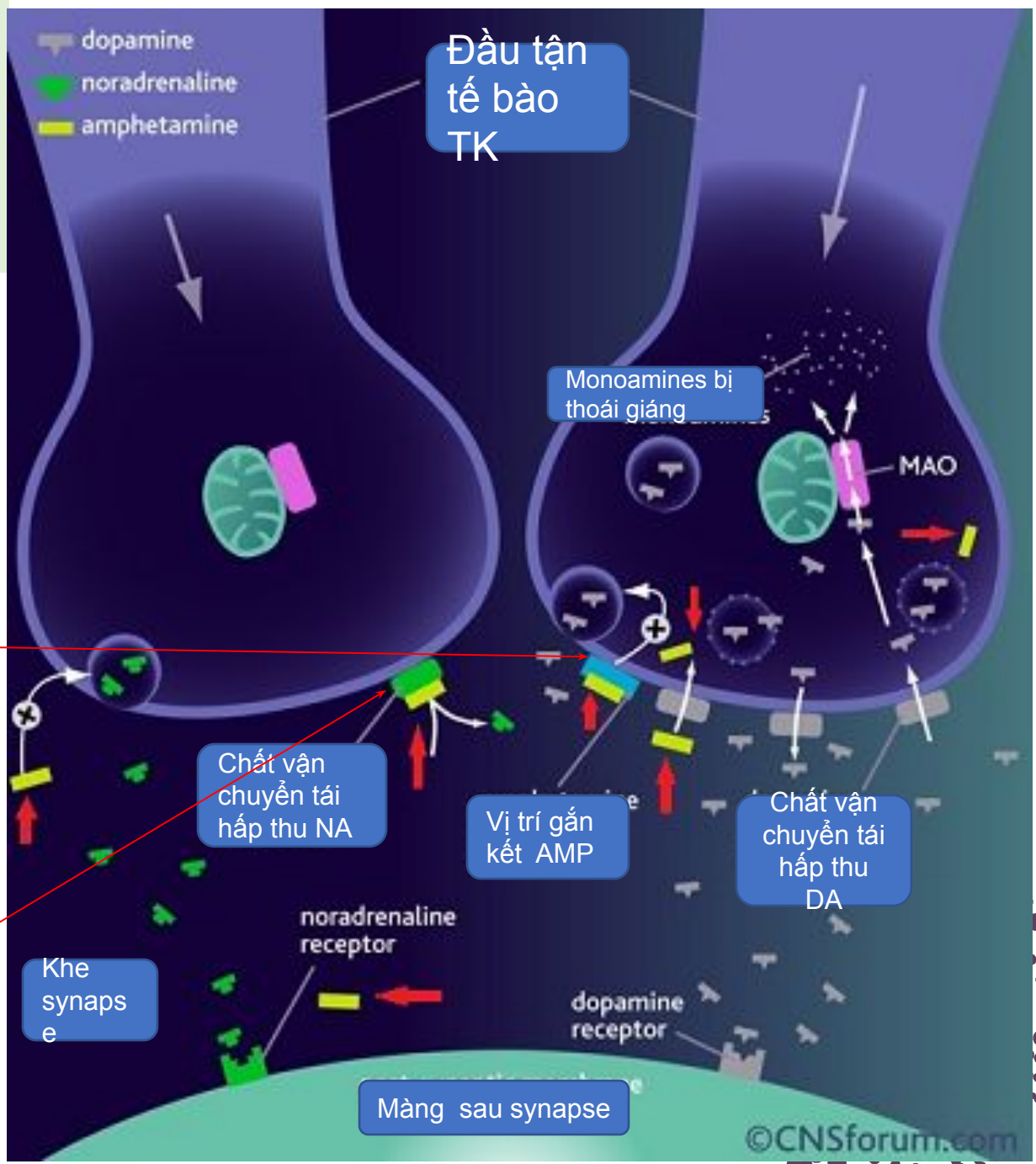




# TÁC ĐỘNG LÊN TKTW

*Liều thấp*

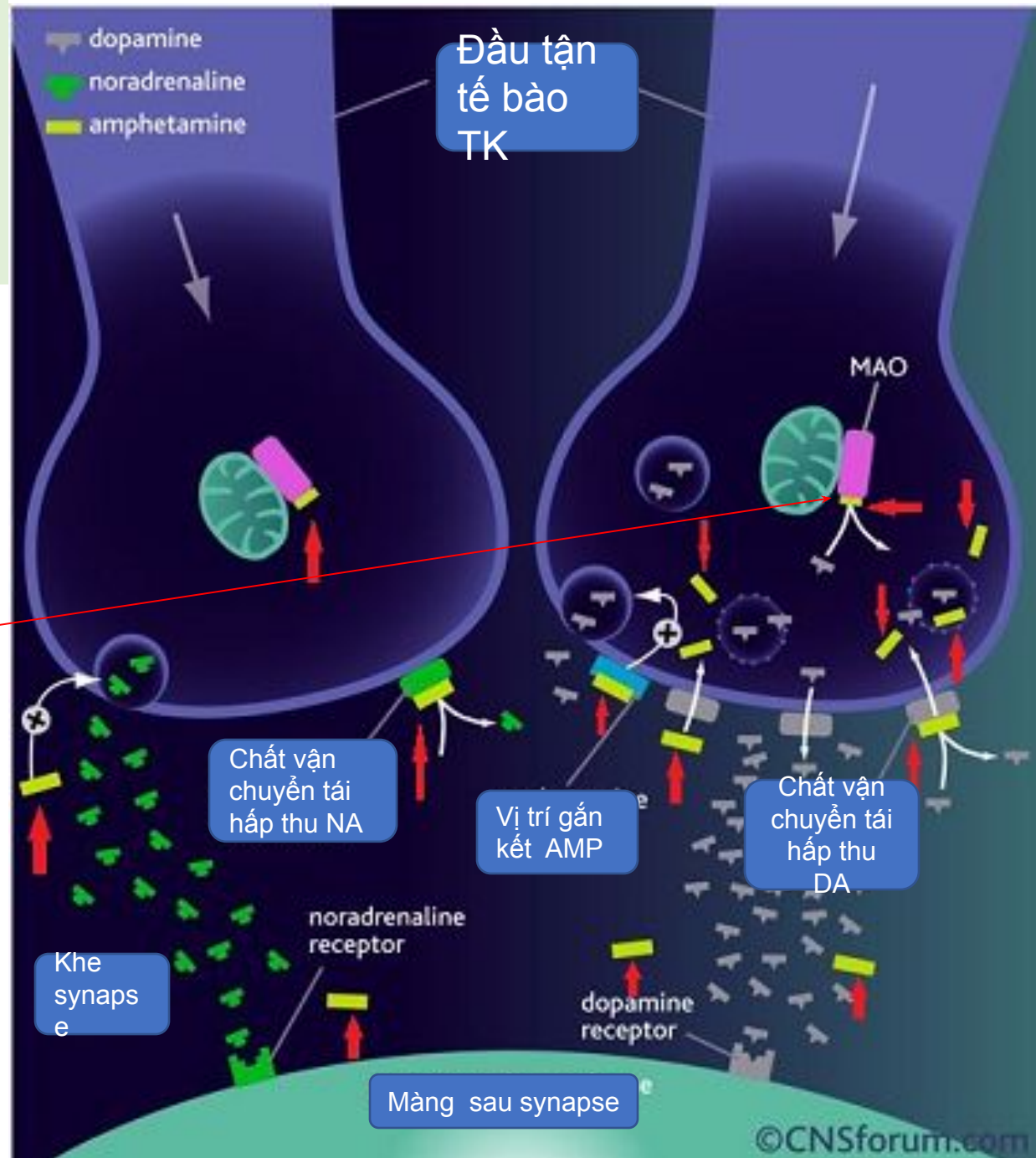
- (1) liên kết với màng trước synap → giải phóng dopamin
- (2) tương tác với các túi chứa dopamin ở đầu tận tb TK → giải phóng dopamin
- (3) liên kết với chất vận chuyển tái hấp thu dopamin, đảo ngược hoạt động → vận chuyển dopamin ra khỏi đầu tận tb tk.



# TÁC ĐỘNG LÊN TKTW

*Liều cao*

(4) Gắn với MAO  
(monoamine oxidase ) ở  
tế bào thần kinh  
dopaminergic , ức chế sự  
thoái giáng của dopamine

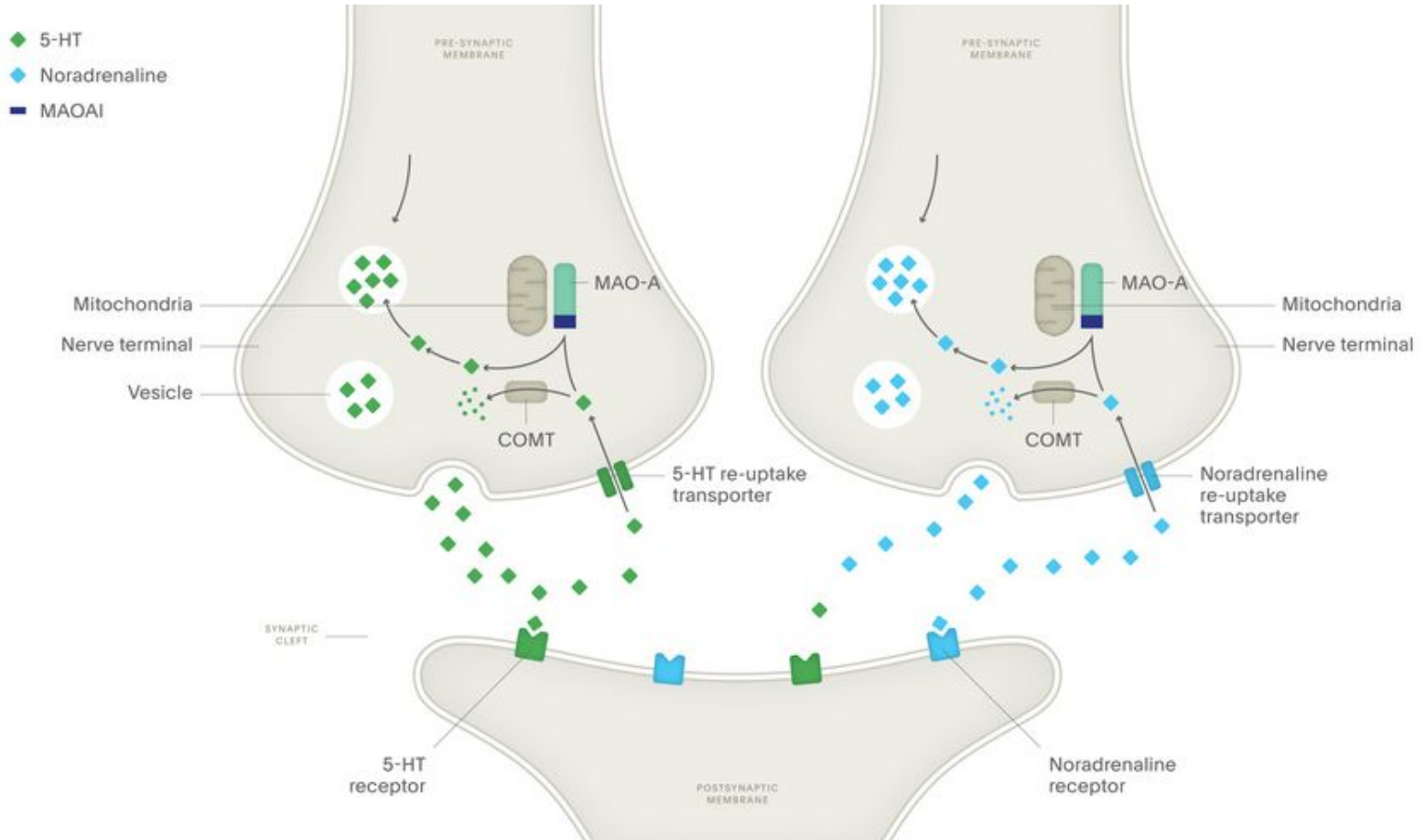


UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC

# IMAO



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



# ATS + thuốc chống trầm cảm: HC serotonin

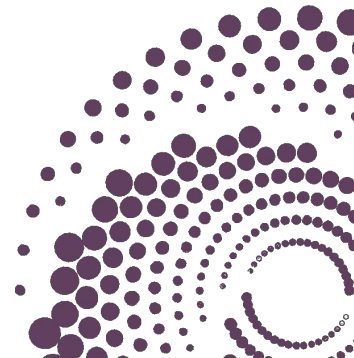
- Hội chứng serotonin là một tình trạng nguy hiểm đến tính mạng do tăng hoạt tính serotonergic trong hệ thần kinh trung ương mà thường là liên quan đến thuốc.
- Triệu chứng có thể bao gồm :
  - ✓ Sự thay đổi trạng thái tinh thần,
  - ✓ Tăng thân nhiệt
  - ✓ Tăng phản xạ thần kinh tự trị và thần kinh cơ



UMP - Vietnam - HIV  
ATTC



Vietnam  
ITTC



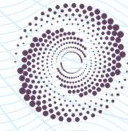
# TỔNG KẾT

- Tương tác thuốc có thể xuất hiện do:
  - Tương tác dược động (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ)
  - Tương tác dược động học (cấp độ thụ thể hoặc nội bào),
  - Cộng hưởng độc tính.
- Khi nắm rõ dược lý của từng loại thuốc → dự đoán được tương tác thuốc.
- Các tương tác với ART chủ yếu:
  - Ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa :
    - ✓ Thông qua hệ thống men CYP3A4,
    - ✓ Không qua hệ thống men CYP3A4,
  - Bơm P- gp.
  - Hiệp đồng tác dụng không mong muốn.





UMP - Vietnam - HIV  
**ATTC**



Vietnam  
**ITTC**

**TRUNG TÂM  
CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ  
ĐIỀU TRỊ NGHIỆN CHẤT & HIV  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM**



UMP - Vietnam - HIV  
**ATTC**



Vietnam  
**ITTC**





UMP - Vietnam - HIV  
**ATTC**



Vietnam  
**ITTC**

# **TRUNG TÂM CHUYỂN GIAO CÔNG NGHỆ ĐIỀU TRỊ NGHIỆN CHẤT & HIV ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM**



UMP - Vietnam - HIV  
**ATTC**



Vietnam  
**ITTC**





UMP - Vietnam - HIV

**ATTC**

Addiction Technology Transfer Center Network  
Funded by the President's Emergency Plan for AIDS Relief through  
the Substance Abuse and Mental Health Services Administration



Vietnam

**ITTC**

International Technology Transfer Center  
A program of the International Consortium of Universities  
for Drug Demand Reduction

# CẢM ƠN SỰ LẮNG NGHE CỦA QUÝ VỊ

