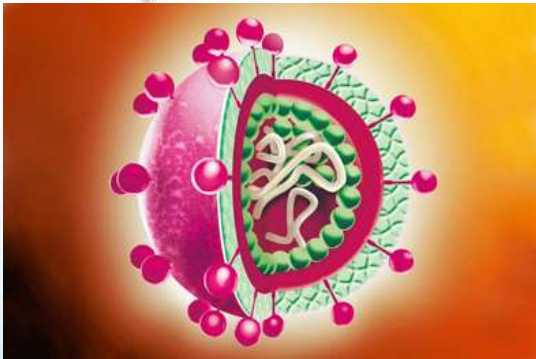


DAA_s TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN C



**TS. BSCK2. TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG
ĐHYK PHẠM NGỌC THẠCH**

MỞ ĐẦU

- HCV là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh gan mãn trên toàn thế giới. Khoảng 200 triệu người trên thế giới nhiễm HCV (Lavanchy D, 2009).
- Nhiễm HCV mạn có thể dẫn đến xơ hóa, xơ gan và ung thư tế bào gan.
- Với sự hiểu biết hơn về các gen và protein của HCV đã phát triển nhiều loại thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) giúp cải thiện hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc trong điều trị viêm gan C mạn.

NỘI DUNG

1. Nhắc lại

- Chu trình sống của HCV
- Cấu trúc genome và chức năng protein của HCV

2. Cơ chế hoạt động của DAAs

3. Chống chỉ định và tác dụng phụ của DAAs

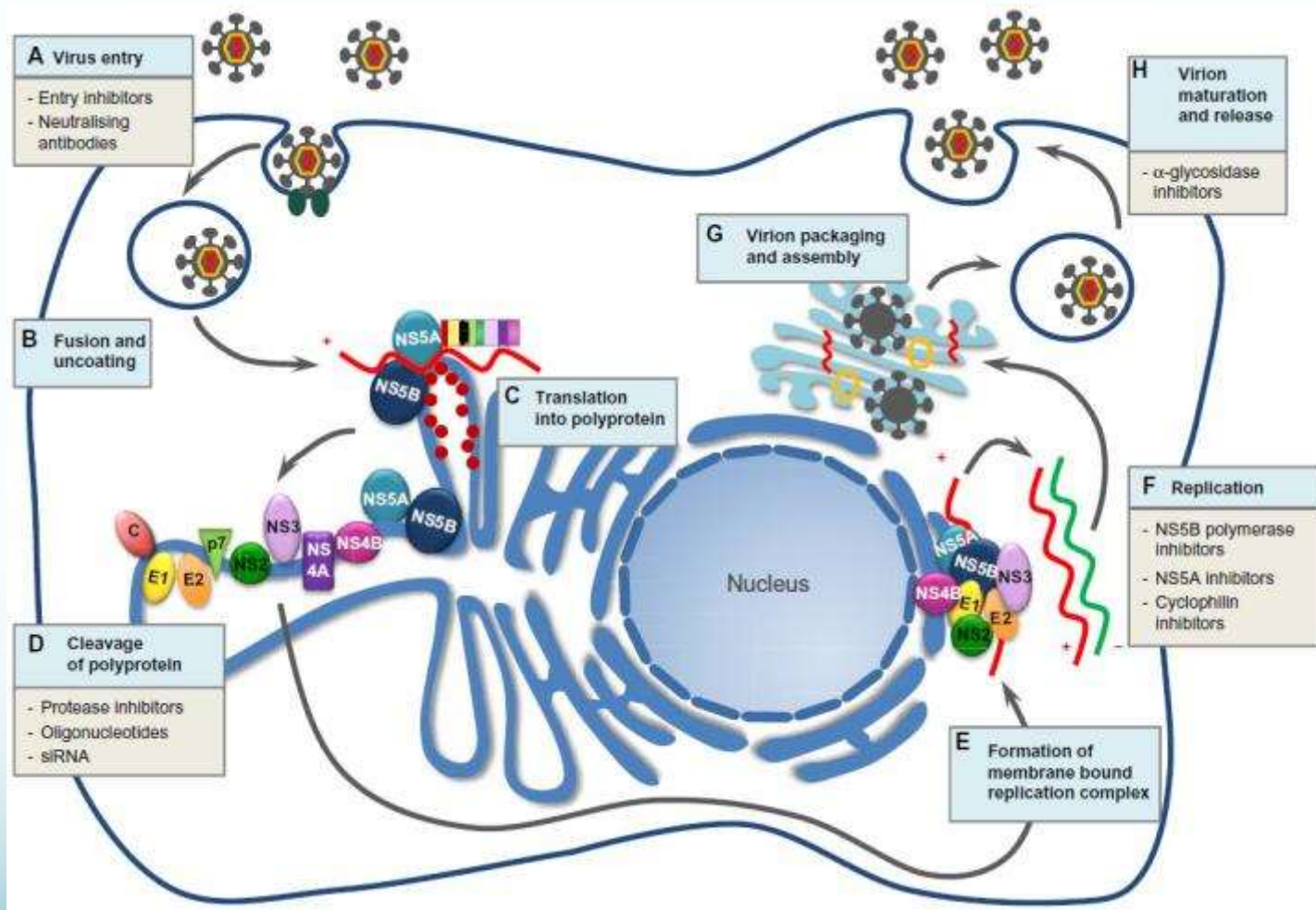
4. Điều trị viêm gan C

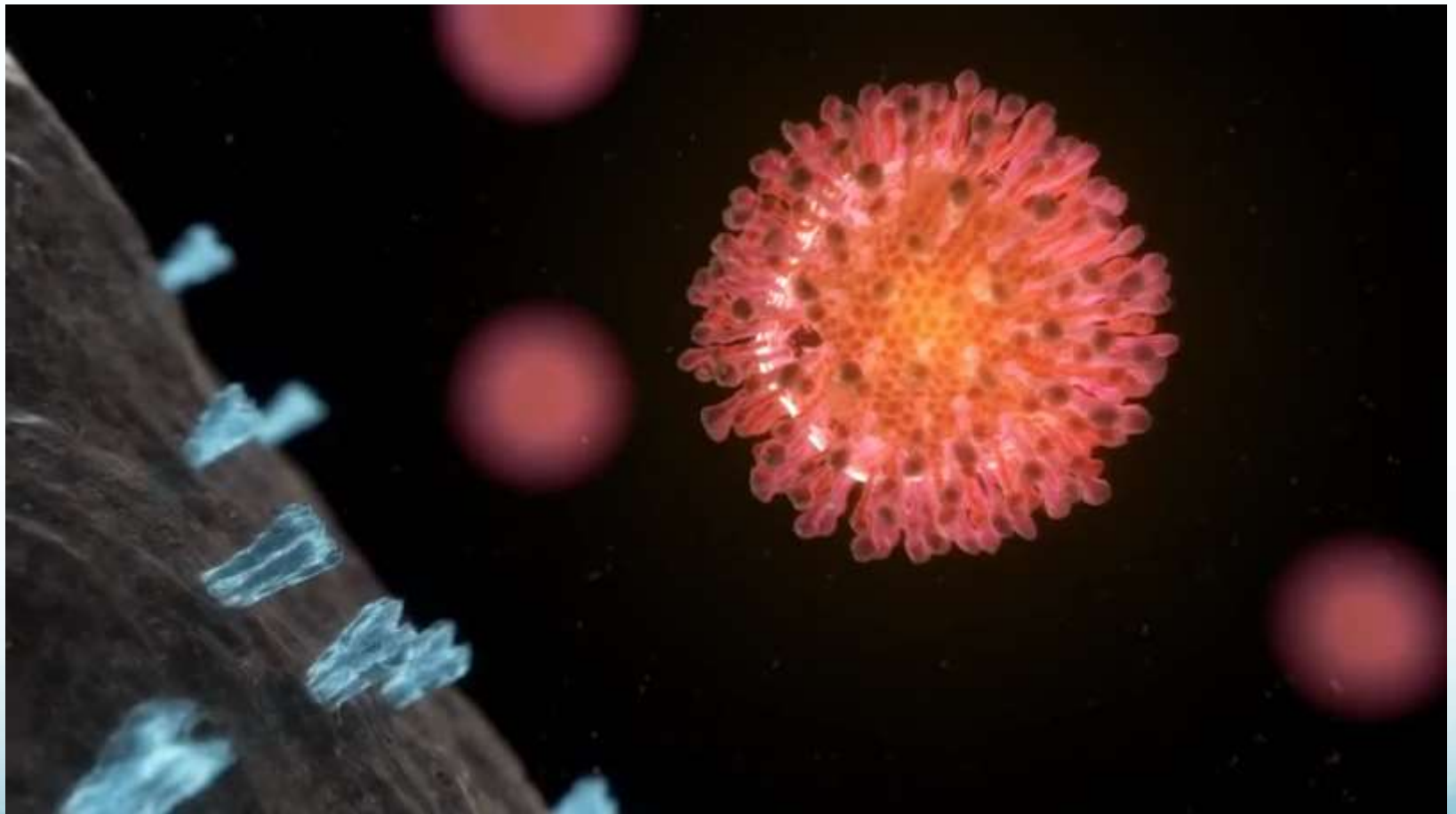
- Genotype 1
- Các Genotype khác

5. Ưu nhược điểm của Elbasvir-Grazoprevir (Zepatier)

NHẮC LẠI

CHU TRÌNH SỐNG CỦA HCV





CẤU TRÚC GENOME VÀ CHỨC NĂNG CÁC PROTEIN

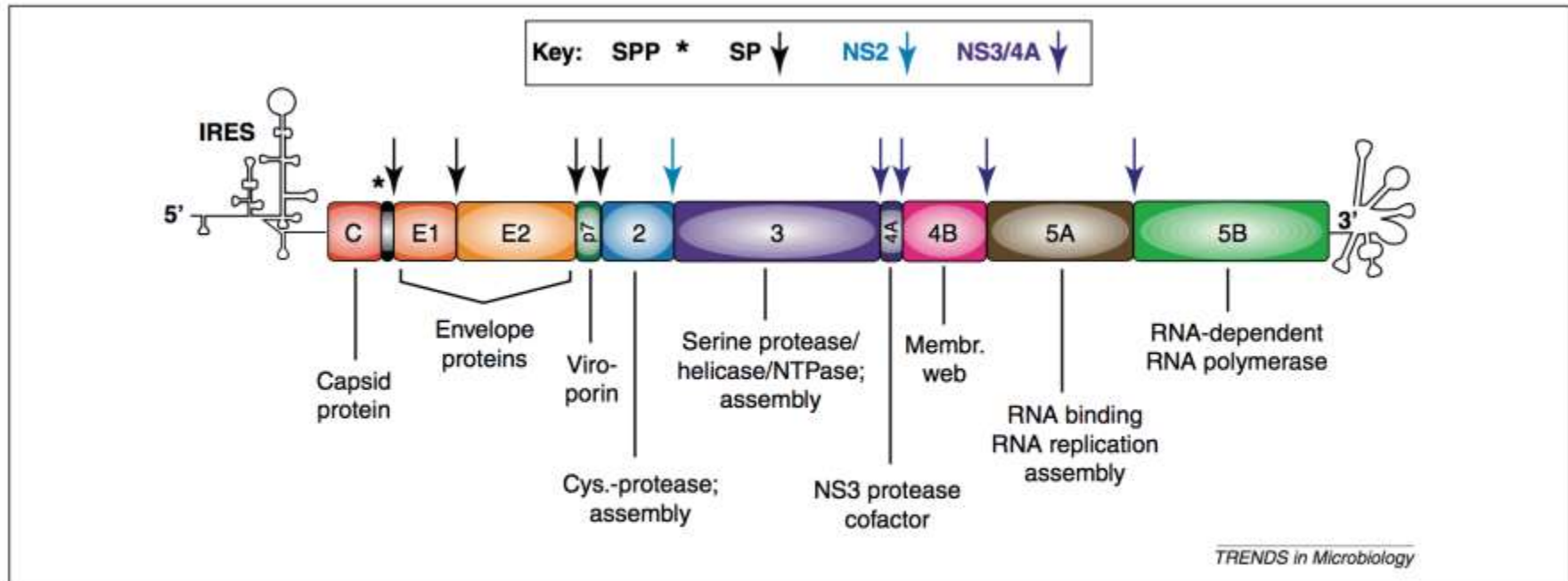
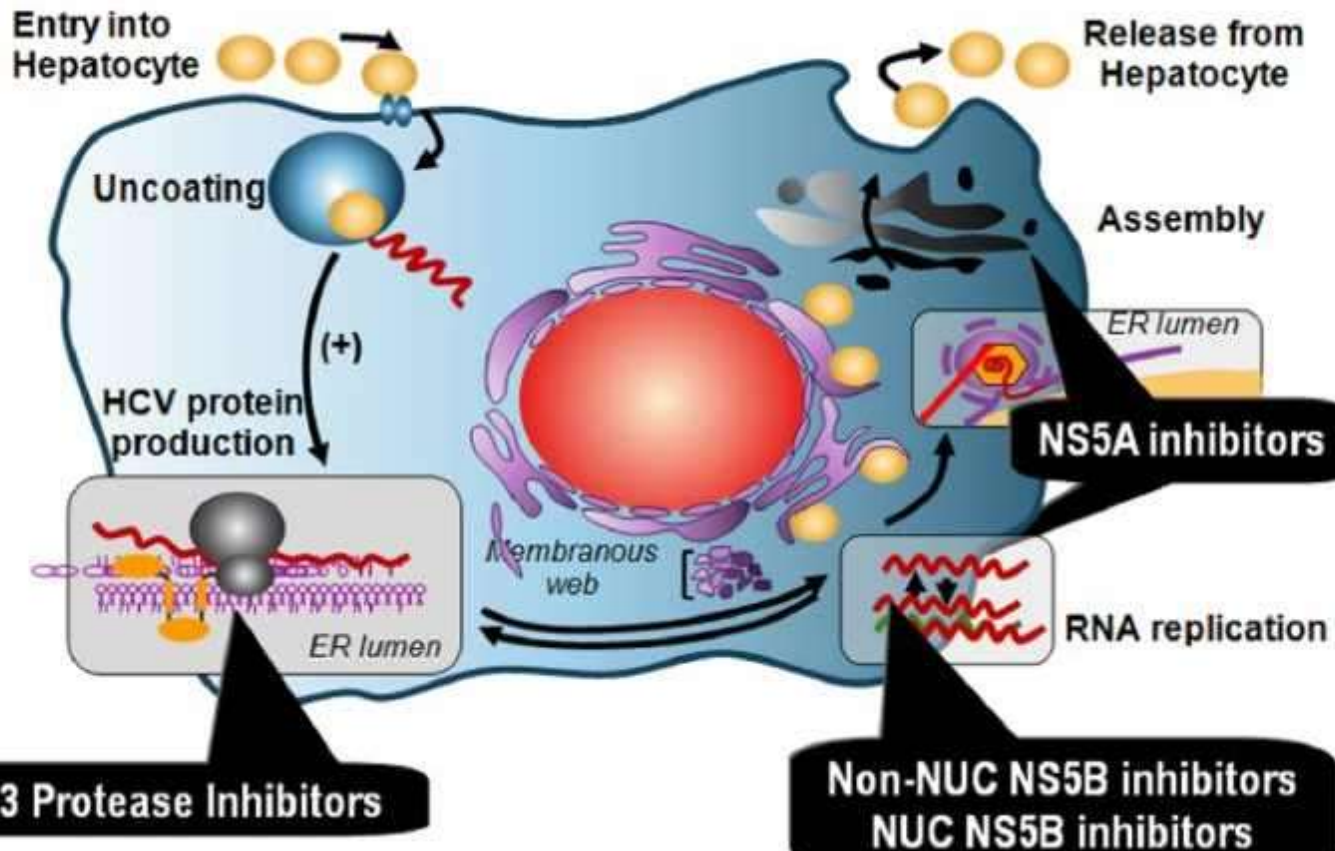


Figure 1. HCV genome structure and functions of viral proteins. Individual proteins within the polyprotein and their functions in the viral replication cycle are given. Proteases involved in polyprotein processing and cleavage sites are indicated in the top. The 5' and 3' NTRs are shown according to secondary structure predictions. For clarity, core protein derivatives generated by internal translation initiation or ribosomal frame shift are not shown ([88] and references cited therein). Abbreviations: SPP, signal peptide peptidase; SP, signal peptidase; cys., cysteine; membr., membranous.

NS3/4A protease, NS5A protein, and NS5B polymerase là những enzyme chính trong chu trình nhân lên của HCV

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA DAAs

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA DAAs





Viral protein	NS3/4A	NS5A	NS5B
Function	Serine protease	Component of HCV replication complex	RNA-dependent RNA polymerase
Drugs	<u>Covalent (ketoamide)</u> Boceprevir Telaprevir <u>Noncovalent (tripeptide or macrocyclic)</u> Faldaprevir Simeprevir Paritaprevir Asunaprevir Grazoprevir	Ledipasvir Daclatasvir Ombitasvir Elbasvir Samatasvir PPI-668	<u>Nucleoside analogs</u> Sofosbuvir <u>Nonnucleoside</u> GS-9669 Beclabuvir Dasabuvir

DAA's ĐƯỢC FDA CHẤP NHẬN

FDA-Approved

Daclatasvir

(Daklinza)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Elbasvir-Grazoprevir

(Zepatier)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Ledipasvir-Sofosbuvir

(Harvoni)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir

(Technivie)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir

(Viekira Pak)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Simeprevir

(Olysio)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Sofosbuvir

(Sovaldi)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Ribavirin

(Copegus, Rebetol, Ribasphere)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Discontinued

Boceprevir

(Victrelis)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »



Telaprevir

(Incivek)

- Drug Summary »
- Clinical Trials »
- References »
- Slide Deck »
- Download »

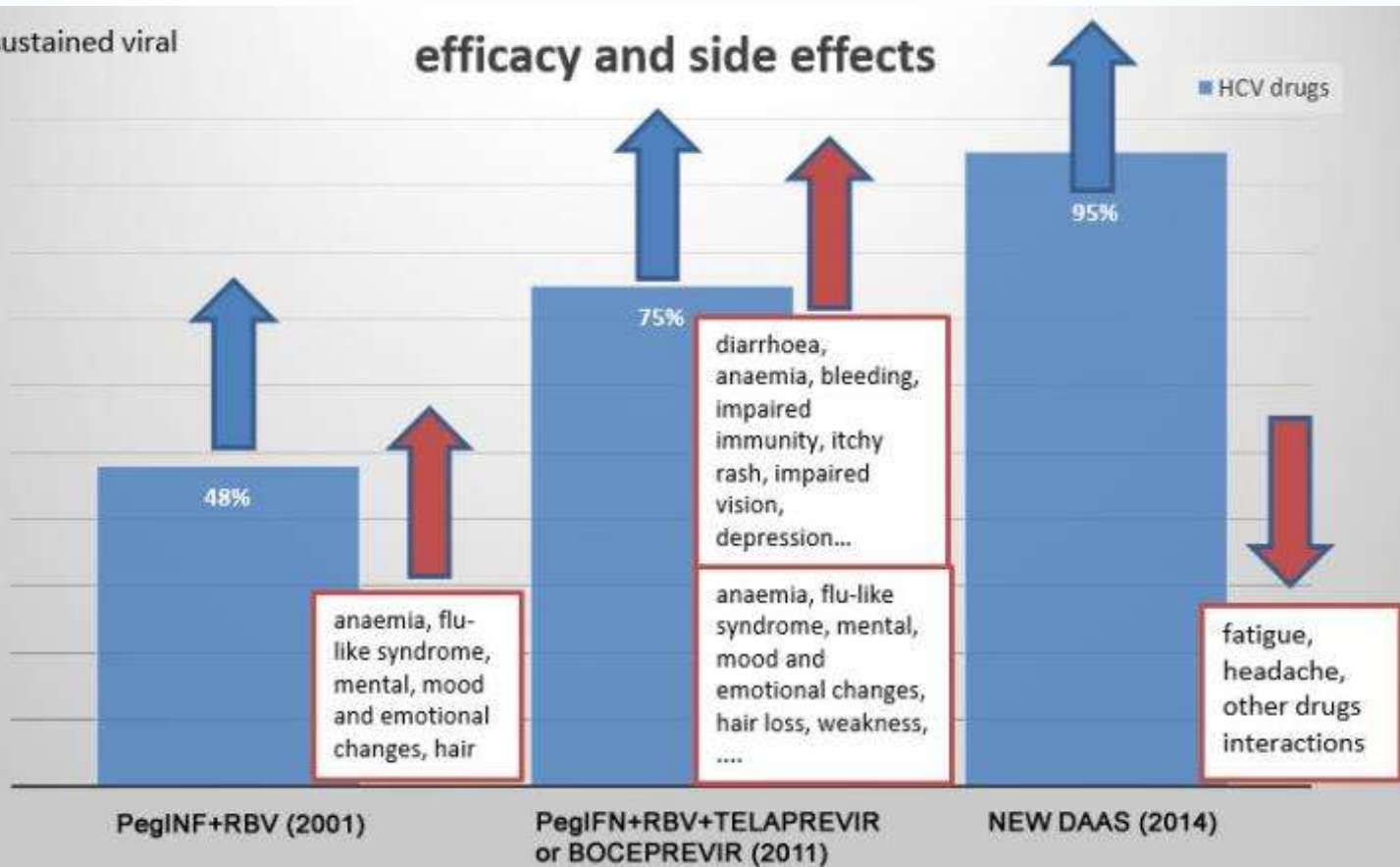


Tên thuốc	Dạng bào chế	Liều dùng
PegIFN α 2a	Bom dung dịch 0,5ml chứa 180, 135, 90 μ g	180 μ g/lần/tuần, tiêm dưới da bụng, 12- 24 tuần (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi)
PegIFN α 2b	Lọ bột hoặc bom tiêm chứa 100, 80, 50 μ g	1,5 μ g/kg/lần/tuần, tiêm dưới da bụng, 12-24 tuần (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi)
Ribavirin (RBV)	Viên nang 200, 400, 500mg	1000 mg cho người dưới 75kg; 1200 mg cho người trên 75 kg; uống hàng ngày trong 12, 24 tuần tùy phác đồ (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi)
Sofosbuvir (SOF)	Viên nén 400mg	1 viên/ngày, uống, buổi sáng, (không sử dụng cho người bệnh có mức lọc cầu thận <30ml/phút/1,73m ²).
Daclatasvir (DCV)	Viên nén 30, 60mg	1 viên/ngày, uống, buổi sáng
Sofosbuvir/ Ledipasvir (LDV)	Viên nén chứa 400mg SOF /90mg LDV	1 viên/ngày, uống, buổi sáng, tránh các thuốc kháng a xít
Sofosbuvir/ Velpatasvir (VEL)	Viên nén chứa 400mg SOF /100mg VEL	1 viên/ngày, uống, buổi sáng
Paritaprevir (PTV)/ Ombitasvir (OBV)/ Ritonavir	Viên nén chứa: 75mg PTV/12,5mgOBV/ 50mg ritonavir	2 viên/ngày, uống, buổi sáng, uống trong bữa ăn
Dasabuvir (DSV)	Viên nén 250mg	2 viên/ngày, uống, 1 viên buổi sáng, 1 viên buổi chiều, uống trong bữa ăn
Simeprevir (SMV)	Viên nhộng 150 mg	1 viên/ngày, uống trong bữa ăn
Grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR)	Grazoprevir 100mg /elbasvir 50mg	1 viên/ngày

SVR, sustained viral

efficacy and side effects

■ HCV drugs



TỶ LỆ NGỪNG THUỐC DO TÁC DỤNG PHỤ

Regimen	No. patients	Proportion (95% CI)
PR	592	3.25 (0.75, 5.76)
TVR + PR	650	8.26 (0.00, 22.70)
BOC + PR	457	12.09 (7.03, 17.15)
SMV + PR	811	0.58 (0.00, 1.58)
SOF + R	69	4.21 (0.00, 8.95)
SOF + LDV	495	0.00 (0.00, 0.56)
DCV + SOF	93	0.00 (0.00, 2.25)
SMV + SOF	167	1.45 (0.00, 3.94)
DCV + ASV	233	4.66 (1.89, 7.43)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

TABLE 8.1 Therapy with direct-acting antivirals: contraindications/warnings

Drug	Contraindication/warning
Ledipasvir/sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone co-administration • P-glycoprotein (gp) inducers • Renal failure (eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
Daclatasvir	<ul style="list-style-type: none"> • Drugs inducing or inhibiting CYP3A
Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone co-administration (caution also with beta-blockers) • Renal failure (eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
Ombitasvir/dasabuvir/ paritaprevir/ritonavir or ombitasvir/dasabuvir/ ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> • Child–Pugh Class B and C cirrhosis • Drugs inducing or inhibiting CYP3A or CYP2C8 • Hypersensitivity to any component including ritonavir • Untreated HIV-1 infection because ritonavir can lead to antiretroviral drug resistance
Simeprevir	<ul style="list-style-type: none"> • Child–Pugh Class B and C cirrhosis • CYP3A interaction

Source: Based on product label information and the 2015 AASLD and EASL guidelines (194, 195).

eGFR: estimated glomerular filtration rate; gp: glycoprotein



TABLE 8.2 Contraindications to therapy with ribavirin

Absolute contraindications

- Pregnancy or unwillingness to use contraception
- Breastfeeding women
- Severe concurrent medical disease, including severe infections
- Poorly controlled cardiac failure
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Previous ribavirin hypersensitivity
- Co-administration of didanosine

Relative contraindications

- Abnormal haematological indices:
 - Hb <10 g/dL
 - Neutrophil count <1.5x10⁹/L
 - Platelet count <90x10⁹/L
- Serum creatinine >1.5 mg/dL
- Haemoglobinopathies (sickle cell disease or thalassaemia)
- Significant coronary artery disease

Source: Based on product label information and the 2015 AASLD and EASL guidelines (194, 195).

TABLE 8.3 Contraindications to the use of pegylated interferon

Absolute contraindications

- Uncontrolled depression or psychosis
- Uncontrolled epilepsy
- Uncontrolled autoimmune disease
- Decompensated cirrhosis
- Pregnancy or unwillingness to use contraception
- Breastfeeding women
- Severe concurrent medical disease, including severe infections
- Poorly controlled hypertension
- Poorly controlled cardiac failure
- Poorly controlled diabetes
- Solid organ transplant (except liver transplant recipients)
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Age less than 2 years
- Previous interferon hypersensitivity
- Co-administration of didanosine

Relative contraindications

- Abnormal haematological indices:
 - Hb <10 g/dL
 - Neutrophil count <1.5x10⁹/L
 - Platelet count <90x10⁹/L
- Serum creatinine >1.5 mg/dL
- Haemoglobinopathies (sickle cell disease or thalassaemia)
- Significant coronary artery disease
- Untreated thyroid disease
- Ophthalmological disease
- Colitis
- Pancreatitis

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phụ lục 3. Tương tác giữa thuốc điều trị viêm gan vi rút C và các thuốc khác

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT ngày tháng năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuốc	Thuốc kết hợp	Ảnh hưởng khi kết hợp	Khuyến cáo xử trí
PegIFN/ RBV	AZT	Tăng nguy cơ thiếu máu	Thay thế AZT bằng ARV khác
Sofosbuvir (SOF)	Amiodarone	Làm chậm nhịp tim	Chỉ sử dụng amiodarone khi không sẵn có thuốc thay thế và theo dõi chặt chẽ
	Các thuốc kích thích CYP3A; thuốc chống co giật (phenobarbital, phenotoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, tipranavir	Giảm nồng độ SOF, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng SOF cùng với thuốc chống co giật, rifampicin Không sử dụng SOF cùng với tipranavir
Ledipasvir (LDV)	TDF TDF + PI/r	Tăng độc tính đối với thận	Theo dõi mức lọc cầu thận, không sử dụng LDV cùng TDF nếu mức lọc cầu thận <60ml/min. Sử dụng LDV cùng TDF+PI/r phải theo dõi độc tính của TDF lên thận
	Các thuốc giảm acid	Giảm hấp thu LDV do đó giảm nồng độ của LDV	Uống SOF/LDV cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; cùng giờ với thuốc ức chế proton
Daclatasvir (DCV)	Các thuốc kích thích CYP3A như thuốc chống co giật (phenobarbital, phenotoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, ARV (EFV, NVP)	Giảm nồng độ DCV do đó giảm hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng DCV cùng các thuốc chống co giật, rifampicin. Tăng liều DCV lên 90 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ có các thuốc kích thích CYP3A như EFV.
	Sử dụng SOF/DCV với các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, itraconazole, ketoconazole, ATV/r)	Tăng nồng độ DCV.	Giảm liều DCV xuống 30 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ ARV có ATV/r và các thuốc ức chế CYP3A khác

A photograph of a pond with several white lotus flowers in various stages of bloom. The flowers have bright yellow centers and are surrounded by large, dark green leaves. Some leaves show signs of aging or damage. In the foreground, there are two dark green, textured seed pods (receptacles) on stems. The background is dark, making the white flowers stand out.

CẢM ƠN SỰ LẮNG NGHE CỦA CÁC BẠN !