

SO SÁNH HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GIỮA HAI PHÁC ĐỒ STAVUDINE+LAMIVUDINE+NEVIRAPINE VÀ ZIDOVUDINE+LAMIVUDINE+NEVIRAPINE Ở BỆNH NHÂN MẮC AIDS

Phan Thanh Viên, Phan Thanh Dũng, Châu Quốc Hòa, Võ Văn Đức,
Trần Quốc Kiệt và Trương Thị Huệ, Khoa Lao Bệnh viện An giang

Tóm tắt:

Một nghiên cứu đoàn hệ được thực hiện tại phòng khám ngoại trú khoa Lao Bệnh viện Đa khoa An Giang, trong thời gian từ tháng 07/2009 đến 07/2010, 100 bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được điều trị bằng phác đồ D4T+3TC+NVP/EFV (nhóm 1) và 92 bệnh nhân điều trị bằng phác đồ AZT+3TC+NV/EFV (nhóm 2). Kết quả theo dõi trong 48 tuần điều trị, tác giả nhận thấy tỉ lệ tử vong của bệnh nhân nhóm 2 là 5.4% (5/92 bệnh nhân) với thời gian sống trung bình là 45.5 tháng (KTC 95%: 43.4-47) thấp hơn tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhóm 1 có tỉ lệ tử vong là 19% (19/100 bệnh nhân) với thời gian sống trung bình là 40.2 tháng (KTC 95%: 37,0- 43.3) (log rank $p = 0.029$). Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (Giai đoạn lâm sàng, số lượng tế bào CD4, cân nặng, trị số hemoglobin) thì tỉ lệ tử vong giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (HR=1.5 (KTC 95%:0.48-4.6; $p=0,46$). Tác dụng phụ hay gặp của phác đồ d4T + 3TC + NVP là dị ứng thuốc (13%), rối loạn tiêu hóa (6%), tê bì đơn thuần (3%). Tác dụng phụ hay gặp của phác đồ AZT + 3TC + NVP là thiếu máu (3.6%), rối loạn tiêu hóa (5,4%) và dị ứng thuốc (5.4%). Thời gian trung bình xuất hiện dị ứng thuốc là 10 ngày, thiếu máu là 24 tuần, tê bì là 40 tuần

Kết luận: Cả 2 phác đồ đều có hiệu quả điều trị như nhau, phác đồ có AZT thường gây thiếu máu, trong khi phác đồ có d4T hay gây rối loạn thần kinh.

Summary:

One cohort study was performed at the outpatient clinic of An giang general hospital, from 07/2009 to 07/2010, 100 HIV/AIDS patients were treated with D4T/3TC/NVP (group 1) and 92 HIV/AIDS patients were treated with AZT/3TC/NVP (group 2). After following-up in 48 weeks, the mortality rate of patients (5,4%) and the mean survival time of the group 2 (45.5 months (95% CI: 43.4-47) were lower than those of the group 1 (mortality rate 19% and the mean survival time: 40.2 (95% CI 37 to 43.3) (log rank $p = 0.029$). After adjustment for the confounders (CD4+ cell count, body weight, clinical stage and hemoglobin), the mortality rate between 2 group was not statistically different (HR=1.5;95%CI:0.48-4.6; $p=0,46$. The main adverse effects with D4T/3TC/NVP(group1) were hypersensitivity (13%), gastro-intestinal distress(6%), and peripheral neuropathy (3%), whereas the main adverse effects with AZT/3TC/NVP(group 2) were anemia (3.6%), hypersensitivity (5.4%),gastro-intestinal distress (5.4%). The average time for allergic reaction, anemia and peripheral neuropathy occurred at the day 10th , at week 20th and at week 40, respectively.

Conclusion: Both protocols for AIDS treatment were similar in effectiveness. The main adverse effect of AZT protocol was anemia, whereas the main adverse effect of d4T protocol was peripheral neuropathy.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Phòng khám ngoại trú khoa Lao Bệnh Viện Đa Khoa An Giang (PKNTBVĐKAG), số bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS đăng ký điều trị ngày càng tăng, số ca nặng với biểu hiện nhiễm trùng cơ hội (NTCH) và tình trạng suy giảm miễn dịch trầm trọng ngày càng nhiều, vì vậy ngoài việc kiểm soát NTCH, sử dụng các thuốc chống HIV (gọi tắt là ARV) rất cần thiết để nhằm mục đích kéo dài tuổi thọ và gia tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Hướng dẫn của Bộ Y Tế nước ta về việc nên sử dụng phác đồ gồm 2 NRTIs + 1 NNRTI cho bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS: Zidovudine (AZT) hoặc Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) hoặc Efavirenz (EFV). Theo các tài liệu nước ngoài^[5,6,8] cả 2 phác đồ cho hiệu quả điều trị tương đương nhau, nhưng tác dụng phụ của chúng có thể khác nhau ^[3,4,8,8,10,11]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả và tác dụng phụ của 2 phác đồ *D4T+3TC+NVP/EFV* và *AZT+3TC+NV/EFV* trong điều trị bệnh nhân AIDS tại tỉnh An giang.

Mục tiêu nghiên cứu:

- So sánh hiệu quả của phác đồ *D4T+3TC+NVP/EFV* và *AZT+3TC+NV/EFV* trong điều trị các bệnh nhân HIV/AIDS.
- Đánh giá các phản ứng phụ của các thuốc ARV trong hai phác đồ điều trị.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

1. Thiết kế nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ tương lai với 2 nhóm
- Cỡ mẫu: Tất cả bệnh nhân thu dung từ 7/2009 đến 7/2010
- Thời gian nghiên cứu: 48 tuần, không kể thời gian nhận bệnh. Nghiên cứu bắt đầu vào tháng 7/2009 và chấm dứt vào tháng 7/2010. Thuốc ARV sử dụng trong nghiên cứu do PEFAR cấp.
- Chẩn đoán nhiễm HIV dựa vào 3 tests kháng thể anti-HIV thực hiện tại BVĐKAG theo hướng dẫn của Bộ Y Tế.

- Các xét nghiệm sinh hoá, huyết học, X quang, tế bào CD4 được thực hiện tại khoa xét nghiệm BVĐKAG.
- Bệnh nhân được nhóm nghiên cứu chọn lựa và theo dõi, khám định kỳ tại phòng khám ngoại trú HIV với hồ sơ bệnh án theo mẫu của PEFAR.

2. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân được xác định nhiễm HIV, đến khám bệnh trong thời gian 7/2009
- Đồng ý tham gia nghiên cứu một cách tự nguyện
- Số lượng tế bào CD4 < 250/mm³.
- Chưa dùng ARV
- Không mang thai (nếu là phụ nữ).
- Không có tiền sử dị ứng với các thuốc trong nghiên cứu.

3. Cách tiến hành:

- Chẩn đoán xác định nhiễm HIV, xác định giai đoạn bệnh, đánh giá NTCH.
- Thuốc ARV được sử dụng theo liều lượng như sau: D4T 30 mgX2 lần/ngày (đối với BN <60 kg); + 3TC 150 mgX2lần/ngày + NVP 200 mg trong 2 tuần đầu, sau đó 200 mgX2 lần/ngày. Thuốc được cấp phát tại phòng khám ngoại trú theo chỉ định của bác sĩ trong nhóm nghiên cứu. Mỗi lần đến khám, BN được đánh giá mức độ tuân thủ qua số liều đã sử dụng.

4. Định nghĩa các biến :

- Tiền căn viêm gan : có HCV(+), HbsAg(+) hoặc cả 2
- Giai đoạn lâm sàng (theo Bệnh viện nhiệt đới TP HCM)
 1. Không triệu chứng : Hạch to toàn thân dai dẳng
 2. Triệu chứng nhẹ : nhiễm trùng hô hấp, da, miệng, móng
 3. Triệu chứng tiến triển: sốt, tiêu chảy, nấm kéo dài ; liên tục ; tái diễn, lao, thiếu máu
 4. Triệu chứng nặng: lao ngoài phổi, xuất hiện bệnh lý bất thường.
- ALT(Alanine aminoTransferase) : phát hiện tổn thương gan.
- CD4 : Tế bào miễn dịch.

5. Phân tích số liệu :

Sử dụng phần mềm SPSS trong Windows. Dùng phép kiểm Log rank để kiểm định tỉ lệ sống tích lũy, thời gian sống trung bình, tỉ lệ tử vong ở 2 nhóm. Dùng

kiểm định Cox's proportional hazards model trong phân tích đa biến sau khi đã hiệu chỉnh các hiệp biến (giai đoạn lâm sàng, cân nặng, men gan, hemoglobin, CD4, viêm gan) để xác định hazard risk và khoảng tin cậy 95% ở các nhóm. Các test thống kê có ý nghĩa ở mức $\alpha = 0.05$.^[1]

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tất cả 192 BN đưa vào nghiên cứu. Theo dõi sau 48 tuần, khi chấm dứt nghiên cứu, chúng tôi chỉ còn lại 168(87.5%) bệnh nhân, trong nhóm có AZT có 5 BN chết (5.4%), trong nhóm có D4T có 19 BN chết (19%).

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n=192).

Đặc điểm	Nhóm AZT(n=92)	Nhóm D4T(n=100)
Giới tính	Nam: 48(52.7%) Nữ: 43(47.3%)	Nam: 56(56%) Nữ: 44(44%)
Tuổi trung bình	33,9 tuổi (19 – 68 tuổi)	34 tuổi (20 – 63 tuổi)
Giai đoạn lâm sàng WHO	Giai đoạn I: 33(35.9%) Giai đoạn II: 16(17.4%) Giai đoạn III: 35(38%) Giai đoạn IV: 8(8.7%)	Giai đoạn I: 22((22%) Giai đoạn II: 8(8%) Giai đoạn III: 49(49%) Giai đoạn IV: 22(22%)
Trọng lượng cơ thể	Trung bình: 49,8(27- 75 kg)	Trung bình: 48,7(29 – 80 kg)
Tiền căn viêm gan	9(18%)	22(22%)
Mắc lao	23(25%)	44(44%)
Hemoglobin (g/dl)	12,6 ± 1,6 (9,4 – 18,1)	11,9 ± 2,2 (5,7 – 11,9)
Số tế bào TCD4/ mm ³	125 ± 110 (4 – 250)	72.8± 101(1– 274)
ALT/ml	33.6 ± 30 UI (9 – 182)	46 ± 26 UI (9 – 269)

Tác dụng phụ của thuốc ARV ở 2 nhóm được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Tác dụng phụ do thuốc ARV thường gặp

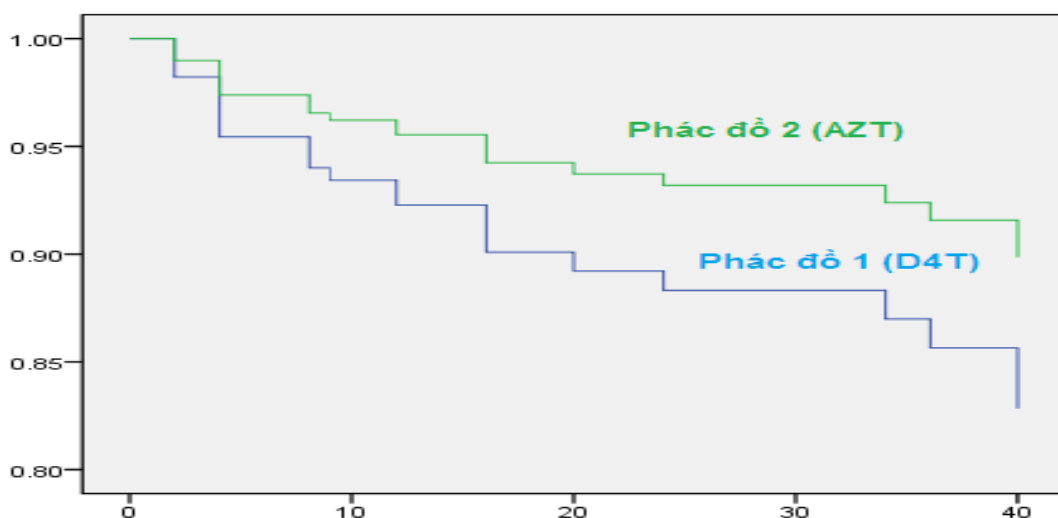
Các loại tác dụng phụ	Nhóm AZT(n=92)	Nhóm D4T(n=100)
Dị ứng (Nổi ban đỏ, ngứa)	5(5.4%)	13(13%)
Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn , nôn, tiêu chảy)	5(5.4%)	6(6%)
Bệnh lý thần kinh ngoại vi (tê bì đơn thuần)	0(0%)	3(3%)*
Thiếu máu(Hgb<8g/l)	3(3.2%)*	0(0%)
Viêm gan (ALT>2.5 lần/bình thường)	1(1.1%)	1(1%)

*Thường gặp thiếu máu ở nhóm có AZT và bệnh lý thần kinh ngoại biên ở nhóm có d4T

Bảng 3. Thời gian sống trung bình của bệnh nhân HIV/AIDS với 2 phác đồ 1 và 2

Đặc điểm	Trung bình và KTC 95%	χ^2	P (log rank)
Phác đồ 1(D4T+3TC+NVP/EFV)	40.2 (37 - 43.3)	4.14	0.029
Phác đồ 2(AZT+3TC+NV/EFV)	45.5 (43.4 - 47),		

- Thời gian sống trung bình ngắn hơn ở nhóm 1(p= 0. 029).



Biểu đồ 1. So sánh lũy tích sống theo thời gian giữa 2 phác đồ (chưa hiệu chỉnh)

Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố có ảnh hưởng tử vong (cân nặng, hemoglobin máu, số tế bào CD4, mắc bệnh lao và giai đoạn lâm sàng), kết quả khác biệt 2 phác đồ được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. So sánh hiệu quả điều trị giữa 2 phác đồ trong phân tích đa biến

Đặc điểm	HR	KTC 95%	p
Trọng lượng cơ thể (kg)	1.01	0.95- 1.05	0. 64
Hemoglobin (g/dl)	1.01	0.8- 1.4	0. 46
Số tế bào CD4/mm ³	1.0	1.0 – 1.02	0.038
Mắc lao	0.9	0.34 2.3	0.88
Giai đoạn lâm sàng	2.7	1.2 - 6.1	0.013
Phác đồ điều trị	1.5	0.45- 5.05	0.49

HR : Hazard ratio (tỉ số nguy cơ)

- Hiệu quả 2 phác đồ như nhau (p=0.49), giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4 liên quan đến tử vong 2 nhóm (p< 0.05)

BÀN LUẬN:

1. Đặc tính mẫu nghiên cứu:

Đặc tính của các đối tượng nghiên cứu ở 2 nhóm cho thấy bệnh nhân trong lứa tuổi lao động, bình quân là 34 cao nhất 68 nhỏ nhất 19. Nam giới chiếm nhiều hơn nữ giới, bệnh nhân ở giai đoạn 3-4 được điều trị theo phác đồ nhóm 1 (có d4T) nhiều hơn nhóm 2 (có AZT). Trọng lượng cơ thể trung bình nhóm 1 và 2 lần lượt 49.8kg, 48.7kg, tiền căn viêm gan là 9(18%) và 22(22%). Các xét nghiệm trước điều trị cho thấy bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 bình quân nhóm 1 (72.8/mm³) thấp hơn nhóm 2 (125/mm³). Như vậy, ở 2 nhóm có khác về tình trạng miễn dịch lúc ban đầu, nếu so sánh theo dõi diễn tiến sẽ không phù hợp. Vì vậy, vấn đề đánh giá hiệu quả 2 phác đồ cần được hiệu chỉnh để có thể có kết quả chính xác hơn.

2. Kết quả nghiên cứu sau 48 tuần :

Qua thời gian nghiên cứu ngắn (48 tuần) cho 192 bệnh nhân, với thuốc cấp miễn phí, một số xét nghiệm cơ bản không mất tiền, nhưng chỉ có 168/192 (87%) bệnh nhân theo đuổi chương trình điều trị. Trong đó tỉ lệ tử vong nhóm 1 là 19% (19/100), nhóm 2 là 5(5.4%), so sánh tỉ lệ tử vong nhóm 2 thấp hơn với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Chí ở bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh là 12% một năm đầu điều trị^[3]. Tỉ lệ tử vong trung bình 2 nhóm 1 và 2 trong nghiên cứu của chúng tôi là 12.2% tương đương với các báo cáo khác Thái Lan và nhiều nước Châu Âu đánh giá tỉ lệ tử vong tích lũy ở 12 tháng ở các phác đồ bậc 1 giao động từ 5.9%-14,2%.^[12]

So sánh thời gian sống sót trung bình ở thời điểm 48 tuần ở phác đồ 1 là 40.2 tuần (KTC 95% : 37 - 43.3) ngắn hơn phác đồ 2 là 45.5 tuần (KTC 95%: 43.4- 47) (log rank p = 0.029). Kết quả này phù hợp với phân tích 12 nghiên cứu Châu Âu và Bắc Mỹ tử vong phác đồ nhóm 1 hơn 1.3 lần nhóm 2^[12], một số công trình nghiên cứu khác ở châu Âu với kết luận hiệu quả của 2 phác đồ là như nhau^[5,6,7]

Bắt đầu nghiên cứu chúng tôi thấy số lượng tế bào CD4 và giai đoạn lâm sàng bệnh nhân ở 2 nhóm có phân bố khác nhau, vì thế muốn cân bằng hiệu quả của 2 phác đồ cần phải hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu có khả năng ảnh hưởng đến kết quả (số lượng tế bào CD4, giai đoạn lâm sàng, tiền căn viêm gan, men gan, lao, hemoglobin). Kết quả phân tích cho thấy thời gian sống tích lũy giữa 2 phác đồ không khác biệt có ý nghĩa thống kê HR= 0,46 (KTC 95%: 0.48-4.6). Kết quả này phù hợp với nhiều tác giả trong nước và trên thế giới^[5,6,7]. Tuy nhiên, cũng có một số báo cáo phác đồ có d4T tử vong nhiều hơn phác đồ có AZT^[12]. Theo chúng tôi, có nhiều công bố khác nhau như vậy, có lẽ do thời gian, mẫu, trong thiết kế nghiên cứu có khác nhau hoặc chưa hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu làm ảnh hưởng đến việc đánh giá tác dụng của ARVs trên diễn tiến bệnh của bệnh nhân. Trong nghiên cứu chúng tôi sau khi phân tích thấy số lượng tế bào CD4 và giai đoạn lâm sàng bệnh nhân 2 nhóm phác đồ D4T/3TC/NVP(EFV) và AZT/3TC/NVP(EFV) khác nhau có ý nghĩa thống kê lần lượt HR = 0.038 (KTC 95% : 1.0-9.8), và HR = 0.013 (KTC 95%: 1.2-6.2), . Kết quả trên phù hợp nhiều nghiên cứu đã công bố trên thế giới, tỉ lệ chết bệnh nhân HIV/AIDS tùy thuộc tế bào nhiễm dịch và tình trạng bệnh^[6,8]

3. Đặc điểm các tác dụng phụ trong thời gian nghiên cứu:

Tỉ lệ bệnh nhân xảy ra tác dụng phụ không mong muốn đối với 2 phác đồ là khá phổ biến, trong đó phản ứng dị ứng như phát ban ngứa chiếm 13% nhóm 1 và 4.2% nhóm 2, thời gian xuất hiện trung bình 10 ngày. Tất cả các trường hợp dị ứng đều được tiếp tục sử dụng kèm với sử dụng thuốc chống dị ứng và đều có kết quả tốt không trường hợp quá nặng bắt buộc phải ngừng thuốc.

Dấu hiệu tê chân tay nghi ngờ do viêm đa dây thần kinh ngoại biên, chiếm tỉ lệ không cao nhóm 1 (4%) xuất hiện sau thời gian khá dài dùng thuốc (3–4 tháng) và không nghiêm trọng đến mức phải ngưng thuốc. Tiếp tục dùng thuốc, không can thiệp gì thêm, chúng tôi cũng không ghi nhận bệnh diễn tiến nặng hơn. Triệu chứng ở đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng xảy ra ở nhóm 1 tương đương nhóm 2(10%). Có 2(2%) trường hợp nhóm 1 và 2 (1.9)% trường hợp nhóm 2 có men gan (ALT) tăng cao, không đáp ứng thuốc nâng đỡ tế bào gan buộc phải ngưng thuốc ARV. Tất cả các trường hợp này được phát hiện khi xét nghiệm theo dõi định kỳ vào tháng thứ 3. Từ

kết quả này khiến chúng ta nghĩ rằng có lẽ chúng ta nên làm xét nghiệm chức năng gan sớm hơn, chẳng hạn như hàng tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc, hy vọng có thể phát hiện bất thường men gan sớm hơn tháng thứ 3 đối với bệnh nhân được sử dụng phác đồ ARV. Theo dõi tần suất xảy ra tác dụng phụ trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với báo cáo của Nguyễn Đức Hiền, Viện lâm sàng các bệnh nhiệt đới Hà Nội và tác giả Nguyễn Hữu Chí ở Bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh^[3,4]

Kết quả nghiên cứu chúng tôi, trong nhóm AZT xảy ra thiếu máu 4(3.6%) thấp hơn so báo cáo công trình khác công bố. AZT là tác nhân gây thiếu máu rất được quan tâm. Công trình nghiên cứu ở South Africa khảo sát 153 bệnh nhân ART có AZT có 47% bệnh nhân thiếu máu trong đó 10% bệnh nhân thiếu máu nặng không hồi phục^[10], ở Ấn độ thống kê có 50% thiếu máu khi sử dụng AZT^[9]. Trong nghiên cứu chúng tôi khảo sát có 4(3.6%) trường hợp thiếu máu nặng cần phải truyền máu. Từ kết quả này khiến chúng ta nghĩ rằng có lẽ chúng ta nên quan tâm nhiều hơn làm các xét nghiệm thường qui đúng qui định hơn, chẳng hạn như hàng tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc, hy vọng có thể phát hiện bất thường sớm để có những can thiệp kịp lúc.

KẾT LUẬN:

Với các phác đồ điều trị ARV đã được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại khoa Lao BVĐKTTAG chúng tôi nhận thấy: Hiệu quả đối với tỉ lệ sống còn ở thời điểm 48 tuần của 2 phác đồ tương đương nhau. Số lượng tế bào CD4 và giai đoạn lâm sàng là 2 yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ tác dụng phụ giữa 2 phác đồ gần giống nhau, riêng phác đồ có AZT thường gây thiếu máu, trong khi phác đồ có d4T hay gây rối loạn thần kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Ngọc Rạng(2010).”*Thiết kế nghiên cứu và thống kê y học*”.www.bvag.com
2. Nguyễn Văn Tuấn(2007).”*Phân tích sự kiện trong phân tích số liệu và tạo biểu đồ bằng R*”Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, trang 238-259.
3. Nguyễn Hữu Chí, Võ Minh Quang, Trần Quốc Tấn, Nguyễn Thanh Liêm, Nguyễn Thành Dũng(2007). “*Hiệu quả và dung nạp của phác đồ stavudine, lamivudine, nevirapine ở*

bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS". Kỷ yếu hội nghị khoa học bệnh viện nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh, trang 130-140.

4. Nguyễn Đức Hiền (2006) "*Đánh giá điều trị bằng thuốc ức chế virút(ARV) trên bệnh nhân HIV/AIDS*" Nhà xuất bản Hà nội , trang 23-29
5. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Brun-Vezinet F, Gastaut JA, Goujard C, Remy G, Descamps D, Ruffault A, Certain A, Aboulker JP, Yeni P; Novavir Study Group(2002). "*Efficacy of zidovudine compared to stavudine, both in combination with lamivudine and indinavir, in human immunodeficiency virus-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to lamivudine, stavudine, or protease inhibitors (novavir trial)*". Antimicrob Agents Chemother. Jun;46(6):1906-13.
6. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, Yangco B, Marlowe SI, Wright D, Cohen C, Cooley T, Mauney J, Uffelman K, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M(2000). "*A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I)*". University of Alabama at Birmingham, 35294-2050, USA. AIDS. Jul 28;14(11):1591-600.
7. Foudraine NA, de Jong JJ, Jan Weverling G, van Benthem BH, Maas J, Keet IP, Jurriaans S, Roos MT, Vandermeulen K, de Wolf F, Lange JM(1998). "*An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine*". Department of Public Health and Environment, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands. AIDS. Aug 20;12(12):1513-9
8. Sivadasan A, Abraham OC, Rupali P, Pulimood SA, Rajan J, Rajkumar S, Zachariah A, Kannangai R, Kandathip AJ, Sridharan G, Mathai D(2009). "*High rates of regimen change due to drug toxicity among a cohort of South Indian adults with HIV infection initiated on generic, first-line antiretroviral treatment*". J Assoc Physicians India. May;57:384-8.
9. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y(2008). "*Adverse effects of antiretroviral treatment*". Indian J Dermatol Venereol Leprol. Department of Skin and VD, Medical College and SSG Hospital, Vadodara, India. May-Jun;74(3):234-7.
10. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredt T, Gounden R, Barnes KI(2008). "*Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study*". Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town, Observatory 7925, South Africa. Mar;65(3):396-406.
11. Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Prasad R, Naik V, Giriya pura(2010). "*Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India*". JSS College of Pharmacy, JSS University, Mysore 570 015, India. Mar;19(3):247-55.
12. J Infect Dis(2006). "*Rates of disease progression according to initial highly active antiretroviral therapy regimen: a collaborative analysis of 12 prospective cohort studies*". Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Sep 1;194(5):612-22.