

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có ADR đặc biệt cần phải xử trí.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Thuốc thường được uống với sữa, nước quả hoặc nước đun sôi để nguội. Các nang, viên nén và cốm có thể nhai hoặc nuốt nguyên viên hoặc nang. Viên nén phải nghiền trước khi cho trẻ em uống, viên tan trong ruột phải nuốt nguyên nang.

Liều lượng

Chế phẩm có *L. acidophilus* và natri carboxymethylcellulose: 2 nang/lần, ngày uống 2 - 4 lần.

Chế phẩm có *L. acidophilus* và *L. bulgaricus*: 2 nang/lần hoặc 4 viên nén/lần hoặc 1 gói cốm/lần, ngày uống 3 - 4 lần.

Viên nang tan trong ruột chứa *L. acidophilus* và *L. casei*: 1 nang mỗi ngày trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó có thể tăng liều tới tối đa 3 nang/ngày nếu cần.

Chú ý: *L. acidophilus* chỉ là một thuốc hỗ trợ trong điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng mất nước và điện giải. Trước khi dùng bất cứ dạng thuốc nào, cần phải đánh giá đúng tình trạng mất nước và điện giải của người bệnh.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy có dấu hiệu quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LACTULOSE

Tên chung quốc tế: Lactulose.

Loại thuốc: Thuốc khử độc amoniac, thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Mã ATC: A06AD11.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 3,33 g/5 ml; 10 g/15 ml (15 ml, 30 ml, 236 ml, 237 ml, 300 ml, 473 ml, 500 ml, 946 ml, 1892 ml); 20 g/30 ml (30 ml).

Dung dịch dùng đường trực tràng: 3,33 g/5 ml.

Sirô: 3,35 mg/5 ml.

Bột kết tinh pha dung dịch uống: 8,5 g/túi; 10 g/túi; 20 g/túi.

Được lực học

Lactulose là một disaccharid tổng hợp tương tự lactose, chứa galactose và fructose. Ông tiêu hóa không có enzym thủy phân lactulose nên khi uống nó được chuyển nguyên dạng đến ruột non. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột (*Lactobacilli*, *Bacteroides*, *E. coli*, *Clostridia*) thành các acid hữu cơ như: Acid lactic và một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Những acid này làm giảm pH của phân và chuyển amoniac (NH_3) là dạng khuếch tán sang dạng ion amoni (NH_4^+) không khuếch tán được từ ruột vào máu. Hơn nữa, do môi trường ở ruột có tính acid hơn ở máu, nên amoniac có thể khuếch tán từ máu vào ruột, rồi lại chuyển thành ion amoni không hấp thu được. Kết quả là hàm lượng amoniac trong máu giảm. Tương tự, sự hấp thu các amin (cũng tham gia gây bệnh não do gan) có thể cũng giảm.

Nguyên nhân chính gây ngộ độc TKTW ở người bị hôn mê do gan là tăng amoniac trong máu. Do vậy, lactulose được dùng trong điều trị bệnh não do gan, nhưng cần dùng liều cao. Khoảng 75 - 85% người bệnh có đáp ứng lâm sàng tốt với điều trị lactulose. Lactulose không có tác dụng điều trị bệnh não không do nitrogen như các bệnh não do thuốc hoặc rối loạn chuyển hóa, điện giải. Lactulose không có tác dụng trong điều trị hôn mê có liên quan đến viêm gan nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn cấp khác ở gan. Khi tăng amoniac huyết do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, dùng lactulose cũng không có tác dụng.

Lactulose có tác dụng thẩm thấu tại chỗ ở đại tràng, nên làm tăng lượng nước trong phân, làm mềm phân và kích thích nhu động ruột. Tác dụng này có thể thấy sau 48 giờ dùng thuốc. Tuy nhiên, tác dụng nhuận tràng của lactulose không tốt hơn một số thuốc nhuận tràng khác như: magnesi sulfat hoặc sorbitol (những thuốc này ít gây nôn hơn lactulose).

Được động học

Lactulose hầu như không được hấp thu ở đường tiêu hóa. Dưới 3% liều uống được hấp thu ở ruột non và thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ ở dạng không chuyển hóa. Lượng thuốc không được hấp thu đến ruột già, chủ yếu ở dạng chưa chuyển hóa. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột, tạo thành acid lactic, một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị bệnh não do gan (tăng amoni huyết).

Táo bón mạn tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Người bệnh có galactose huyết hoặc chế độ yêu cầu hạn chế galactose.

Tắc ruột, thủng đường tiêu hóa hoặc nguy cơ thủng đường tiêu hóa.

Thận trọng

Trong điều trị bệnh não do gan, phải nhớ rằng bệnh gan nặng có thể gây biến chứng như mất cân bằng điện giải (như hạ kali huyết) đòi hỏi điều trị bổ sung. Thêm nữa, nếu ỉa chảy xảy ra có thể gây mất dịch và kali nghiêm trọng, làm nặng thêm bệnh não do gan. Vì vậy các nhà lâm sàng khuyến nên kiểm tra định kỳ kali huyết thanh trong khi dùng lactulose trong thời gian dài.

Nếu tình trạng ỉa chảy bất thường xảy ra khi dùng lactulose, người bệnh nên đến gặp thầy thuốc. Người già, dùng lactulose trên 6 tháng cần kiểm tra chất điện giải (như kali, clorid, carbon dioxid) định kỳ trong khi dùng thuốc.

Thận trọng với người đái tháo đường, vì lactulose chứa một lượng nhỏ lactose và galactose tự do.

Phải thận trọng khi dùng dung dịch lactulose cho người phải đốt điện trong khi soi trực - đại tràng vì thuốc có thể gây tích lũy khí hydrogen nồng độ cao và nổ khi gặp tia lửa điện (về lý thuyết). Trong thực tế, chưa xảy ra điều này, nhưng phải thận trọng, sạch bằng một dung dịch không lên men trước khi làm thủ thuật.

Ở trẻ sơ sinh, nếu dùng thuốc cần lưu ý tình trạng hạ natri huyết và mất nước.

Thời kỳ mang thai

Lactulose dùng cho người mang thai chưa được nghiên cứu. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột và thỏ khi uống liều cao tới gấp 6 lần liều uống ở người, không thấy biểu hiện gây độc cho bào thai. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng thuốc khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ nhỏ chưa được xác định. Thận trọng khi dùng lactulose cho mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Tiêu hóa: đầy hơi, ỉa chảy (quá liều).

Ít gặp

Đau bụng, buồn nôn, nôn, mất nước, giảm kali, tăng natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị ỉa chảy, đó là dấu hiệu quá liều, cần giảm liều ngay; nếu vẫn còn ỉa chảy, ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Lactulose thường được dùng đường uống. Để điều chỉnh vị ngọt của thuốc, có thể pha dung dịch thuốc với nước, sữa, nước hoa quả, thức ăn. Dung dịch lactulose dùng qua ống thông dạ dày phải được pha loãng cẩn thận để tránh gây nôn và hít thuốc vào phổi. Thuốc được dùng đường trực tràng cho người lớn bị bệnh trĩ do gan trong thời kỳ tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan, khi đường uống làm cản trở quá trình nội soi hoặc đặt nội khí quản. Dùng đường uống, pha loãng 10 - 20 g bột kết tinh với 120 ml nước. Khi dùng thuốc nếu thấy ỉa chảy là báo hiệu quá liều, khi đó cần giảm liều ngay. Mỗi liều thuốc nên nuốt 1 lần, không nên ngâm thuốc lâu trong miệng. Nếu dùng đơn liều hàng ngày, nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày, ví dụ dùng cùng bữa ăn sáng. Cần cung cấp đủ nước trong quá trình điều trị (1,5 - 2 lít/ngày).

Liều dùng**Dự phòng và điều trị bệnh trĩ do gan**

Người lớn: Bắt đầu: 20 - 30 g (30 - 45 ml dung dịch lactulose), 3 lần/ngày. Sau đó nếu cần, cứ 1 - 2 ngày lại điều chỉnh liều để có thể đại tiện phân mềm, 2 - 3 lần trong ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh tiến triển trong 1 - 3 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng. Có thể điều chỉnh liều dựa theo pH của phân (xác định bằng giấy chỉ thị) lúc bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều cho tới khi pH phân khoảng 5. pH này thường đạt được khi người bệnh đại tiện 2 - 3 lần, phân mềm hàng ngày. Điều trị lâu dài liên tục bằng lactulose có thể làm giảm mức độ nặng và ngăn bệnh tái phát.

Điều trị đợt cấp bệnh trĩ do gan ở người lớn: Uống 20 - 30 g, cách nhau 1 - 2 giờ để gây nhanh nhuận tràng. Khi đạt được tác dụng nhuận tràng, có thể giảm liều lactulose cho tới liều cần thiết để có 2 - 3 lần đi phân mềm hàng ngày.

Tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan: Dùng đường trực tràng: 200 g (300 ml) được pha loãng với 700 ml nước hoặc dung dịch natri clorid 0,9% đưa vào trực tràng qua cathete có bóng, giữ trong 30 - 60 phút, thật lưu có thể cho cách 4 - 6 giờ/lần, cho đến khi có thể uống thuốc. Nếu chỉ giữ được dưới 30 phút, cần làm lại ngay. Một số người bệnh có thể hết hôn mê trong vòng 2 giờ sau lần thực đầu tiên.

Táo bón mạn tính

Người lớn: 10 - 20 g/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày, có thể tăng đến 40 g/ngày nếu cần thiết. Điều chỉnh liều theo đáp ứng từng người bệnh.

Trẻ em:

Liều khuyến cáo được dùng như sau (tính theo dung dịch có nồng độ 3,35 g lactulose/5 ml):

Trẻ 1 tháng - 11 tháng: 2,5 ml/lần, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 1 - 4 tuổi: 2,5 - 10 ml/lần, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 5 - 17 tuổi: 5 - 20 ml/lần, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với các thuốc nhuận tràng khác, vì gây đại tiện nhiều, làm khó xác định chính xác liều lactulose cho điều trị bệnh trĩ do gan.

Các thuốc kháng acid không hấp thu có thể ảnh hưởng tới sự tạo acid đường ruột của lactulose.

Một số thuốc kháng khuẩn có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột giúp chuyển hóa lactulose; tuy nhiên, neomycin có thể dùng đồng thời trong điều trị bệnh trĩ do gan.

Glutamin có thể làm giảm tác dụng của lactulose.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: ỉa chảy, đau bụng, nhiễm kiềm do giảm clor huyết,

mất nước, hạ huyết áp, giảm kali huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LAMIVUDIN

Tên chung quốc tế: Lamivudine.

Mã ATC: J05AF05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleoside, thuốc kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch: 5 mg/ml, 10 mg/ml.

Viên nén bao phim: 100 mg, 150 mg, 300 mg.

Dược lực học

Lamivudin (2',3'-dideoxythiacytidin) thuộc nhóm thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin-5'-triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym sao chép ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính thấp đối với tế bào.

3TC-TP có hoạt tính ức chế chọn lọc lên sự nhân lên của virus HIV-1 và HIV-2 *in vitro*.

Phổ tác dụng: Thuốc cũng có hoạt tính trên các chủng HIV kháng zidovudin trên lâm sàng. Lamivudin được dùng là một thuốc trong liệu pháp kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác cùng nhóm (NRTIs) hoặc khác nhóm (PIs, non-nucleoside RTIs). Trong các thử nghiệm lâm sàng, lamivudin phối hợp với zidovudin làm giảm tải lượng virus HIV-1 và tăng số lượng tế bào T-CD4, giảm đáng kể nguy cơ tiến triển bệnh và tử vong.

Lamivudin là thuốc kháng virus có hoạt tính chống lại virus viêm gan B (HBV) ở các dòng tế bào được thử nghiệm và trên động vật thực nghiệm. Nửa đời của 3TC-TP trong tế bào gan từ 17 đến 19 giờ *in vitro*. 3TC-TP hoạt động như một cơ chất của enzym polymerase của HBV.

Kháng thuốc: Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2) và cũng có tác dụng ức chế virus viêm gan B. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym sao chép ngược, làm giảm tính nhạy cảm và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Phân tích kiểu gen từ chủng HIV-1 kháng lamivudin thu được từ nuôi cấy tế bào cho thấy tình trạng kháng lamivudin do sự thay thế acid amin đặc hiệu ở enzym sao chép ngược của HIV-1 tại codon 184, thay methionin thành valin (M184V) hoặc isoleucin (M184I). Đề kháng chéo đã được quan sát thấy giữa các thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid (NRTIs). Chủng HIV-1 kháng lamivudin cũng kháng chéo với didanosin trong nuôi cấy tế bào. Kháng chéo cũng có thể xảy ra với abacavir và emtricitabin có liên quan đến đột biến M184V. Liệu pháp phối hợp nhiều thuốc kháng retrovirus, trong đó có lamivudin có hiệu quả trên bệnh nhân chưa điều trị bằng thuốc kháng retrovirus cũng như bệnh nhân có chủng virus chứa đột biến M184V.

Phân tích kiểu gen của các chủng HBV phân lập được từ những bệnh nhân có bằng chứng nhân lên của HBV khi đang dùng lamivudin điều trị lâu dài cho thấy tình trạng giảm sự nhạy cảm của HBV với lamivudin do đột biến thay thế methionin tại codon