

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 lactose 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 não 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 não 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 não 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 não 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 não 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

552 thành valin (M552V) hoặc isoleucin (M552I) ở YMDD motif thuộc vị trí xúc tác của enzym polymerase của HBV và đột biến thay thế leucin thành methionin tại codon 528 thường đi kèm với M552V (L528M/M552V).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, lamivudin hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt sau khoảng 1 giờ (uống lúc đói), là 3,2 giờ (uống lúc no). Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc. Sinh khả dụng ở người lớn nhiễm HIV là khoảng 80 - 87%; ở trẻ em từ 5 tháng đến 12 tuổi nhiễm HIV là 58 - 66%.

Phân bố: Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (< 36%). Thể tích phân bố là 1,3 lít/kg, không phụ thuộc vào liều và không có tương quan với cân nặng. Chỉ khoảng 10% lamivudin qua hàng rào máu - não; tỷ lệ nồng độ trong dịch não - tủy/nồng độ trong huyết thanh là 0,12.

Chuyển hóa: Lamivudin được chuyển hóa trong tế bào thành dạng triphosphat có hoạt tính. Thuốc bị chuyển hóa ít ở gan và được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi.

Thải trừ: Nửa đời trong tế bào lympho ở máu ngoại vi là 10 - 19 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi uống liều một lần là 5 - 7 giờ ở người lớn; là 2 giờ ở trẻ em từ 4 tháng đến 14 tuổi.

Chỉ định

Phối hợp các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV ở người lớn và trẻ em.

Phối hợp các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm HIV.

Với viên nén 100 mg: Điều trị viêm gan virus B mạn tính với bệnh gan còn bù có bằng chứng đang nhân lên của virus, nồng độ ALT (alanin aminotransferase) huyết thanh tăng dai dẳng và có bằng chứng mô học viêm gan hoạt động và/hoặc xơ gan (khi không điều trị được bằng các thuốc đầu tay) hoặc bệnh gan mất bù (phối hợp với thuốc kháng virus khác không kháng chéo với lamivudin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Lây truyền HIV: Cần thông báo cho người bệnh biết là lamivudin không chữa khỏi nhiễm HIV, họ vẫn tiếp tục mang virus HIV, kể cả nhiễm khuẩn cơ hội. Người bệnh vẫn phải được theo dõi và uống thuốc liên tục. Nói rõ cho người bệnh biết là lamivudin không làm giảm nguy cơ lây truyền HIV và họ phải thực hiện các biện pháp phòng tránh lây truyền HIV qua đường tình dục theo hướng dẫn quốc gia.

Không dùng lamivudin đơn trị liệu.

Suy thận: Ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng, nửa đời của lamivudin tăng do giảm độ thanh thải, vì thế phải giảm liều thuốc.

Liệu pháp điều trị ba thuốc kháng retrovirus nucleosid: Đã có báo cáo về tỷ lệ cao thất bại về mặt virus học và xuất hiện kháng thuốc ở giai đoạn sớm khi kết hợp lamivudin với tenofovir disoproxil fumarat và abacavir cũng như tenofovir disoproxil fumarat và didanosin một lần một ngày.

Nhiễm trùng cơ hội: Bệnh nhân dùng lamivudin và thuốc kháng retrovirus khác có thể tiếp tục phát triển nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác của nhiễm HIV, vì vậy, bệnh nhân nên được tiếp tục giám sát lâm sàng chặt chẽ bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân HIV.

Viêm tụy: Các trường hợp viêm tụy hiếm xảy ra. Tuy nhiên, chưa rõ các trường hợp này do thuốc kháng retrovirus hay do bệnh HIV sẵn có. Chỉ dùng thuốc khi đã loại trừ viêm tụy. Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân bị đau bụng, buồn nôn hoặc nôn hoặc có kết quả hóa sinh bất thường khiến nghi ngờ bị viêm tụy. Phải ngừng thuốc ngay

khi có dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm gợi ý viêm tụy. Phải theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc, nhất là lamivudin kết hợp với zidovudin cho trẻ em có tiền sử viêm tụy hoặc có nguy cơ bị viêm tụy. Phải chỉ dẫn cho người thân hoặc người trông nom trẻ em nhiễm HIV về những dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy.

Suy chức năng ti thể sau khi tiếp xúc với thuốc trong tử cung: Nucleosid và các chất tương tự nucleosid có thể ảnh hưởng đến chức năng ti thể ở các mức độ khác nhau, rõ nhất là stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo về suy chức năng ti thể ở trẻ sơ sinh HIV âm tính tiếp xúc trong tử cung và/hoặc sau sinh với chất tương tự nucleosid; chủ yếu liên quan đến điều trị với zidovudin. ADR chính là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat hoặc lipase trong máu). Các tình trạng này thường là tạm thời. Các rối loạn thần kinh xuất hiện muộn cũng được báo cáo là hiếm gặp (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh này là tạm thời hay vĩnh viễn còn chưa rõ. Cần chú ý đến những tình trạng này ở bất kỳ trẻ nào tiếp xúc với nucleosid hoặc chất tương tự nucleosid trong tử cung xuất hiện những triệu chứng lâm sàng nặng không rõ nguyên nhân, đặc biệt trên hệ thần kinh. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến khuyến cáo quốc gia hiện hành về sử dụng thuốc kháng retrovirus ở phụ nữ mang thai để phòng ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con.

Các chỉ số cân nặng và chuyển hóa: Tăng cân, tăng nồng độ lipid và glucose máu có thể xảy ra khi điều trị thuốc kháng retrovirus. Những thay đổi này có thể liên quan đến kiểm soát bệnh và lối sống. Có bằng chứng từ một số ca bệnh cho thấy tăng lipid liên quan đến điều trị, trong khi có ít bằng chứng đủ mạnh cho thấy tăng cân có liên quan đến điều trị. Theo dõi lipid và glucose huyết trong quá trình điều trị.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch: Ở bệnh nhân HIV có suy giảm miễn dịch nặng sau khi bắt đầu điều trị kết hợp thuốc kháng retrovirus, phản ứng viêm với các tác nhân gây bệnh không có triệu chứng hoặc tác nhân gây bệnh cơ hội tồn dư có thể tăng lên và gây các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng; hoặc làm nặng thêm các triệu chứng. Các phản ứng này thường được quan sát thấy trong vài tuần hoặc vài tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị kết hợp thuốc kháng retrovirus. Các nhiễm trùng gặp phải như: viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng do *Mycobacterium* toàn thể và/hoặc từng ổ và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết. Rối loạn tự miễn (như bệnh Graves, viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo xảy ra khi xuất hiện hội chứng viêm phục hồi miễn dịch; tuy nhiên, thời gian xuất hiện khác nhau và các tình trạng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Bệnh gan: Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc bị nhiễm toan do acid lactic không rõ căn nguyên. Thận trọng khi dùng cho người có gan to hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan. Bệnh nhân đồng thời có HIV và viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị bằng kết hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị ADR nặng lên gan.

Bệnh nhân trẻ em: Nghiên cứu tiến hành trên trẻ em cho thấy tỷ lệ ức chế virus thấp hơn và tỷ lệ kháng virus cao hơn ở trẻ em điều trị bằng lamivudin dạng dung dịch uống so với dạng bào chế viên nén. Khi có thể, nên dùng viên nén lamivudin cho trẻ em. Không dùng chế phẩm kết hợp cố định liều chứa lamivudin và zidovudin, chứa abacavir và lamivudin, chứa abacavir, lamivudin và zidovudin cho trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên nặng dưới 40 kg vì không điều chỉnh được liều cho từng thuốc.

Hoại tử xương: Mặc dù nguyên nhân có thể do nhiều yếu tố khác nhau (như dùng corticoid, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ

số khối cơ thể (BMI) cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân HIV tiến triển và/hoặc điều trị dài với liệu pháp kết hợp thuốc kháng retrovirus. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay khi họ bị đau khớp, cứng khớp hoặc khó vận động. Tương tác thuốc: Không nên dùng lamivudin với các thuốc chứa emtricitabin. Không phối hợp lamivudin với cladribin.

Thận trọng khi điều trị viêm gan B bằng lamivudin

Lây truyền viêm gan B: Bệnh nhân cần được thông báo lamivudin chưa được chứng minh làm giảm nguy cơ lây truyền HBV cho người khác nên bệnh nhân cần thực hiện các biện pháp thích hợp để phòng lây nhiễm.

Trong quá trình điều trị viêm gan B bằng lamivudin, bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên. Nồng độ ALT huyết thanh và HBV DNA nên được theo dõi 3 tháng 1 lần và ở bệnh nhân HBeAg dương tính, nên theo dõi HBeAg 6 tháng 1 lần.

Đợt cấp của viêm gan:

Đợt cấp của viêm gan B mạn tính khi đang điều trị: Tình trạng này khá thường gặp và đặc trưng bởi tăng tạm thời nồng độ ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, nồng độ ALT huyết thanh có thể tăng ở bệnh nhân giảm lượng HBV DNA huyết thanh. Ở bệnh nhân bệnh gan còn bù, tình trạng tăng ALT huyết thanh thường không kèm theo tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc các dấu hiệu bệnh gan mất bù.

Đợt cấp sau khi ngừng điều trị: Đợt cấp viêm gan đã được quan sát thấy ở bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B và thường được phát hiện bằng tăng nồng độ ALT huyết thanh và tái xuất hiện HBV DNA. Nếu ngừng dùng lamivudin, bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên trên lâm sàng và xét nghiệm chức năng gan (nồng độ ALT, bilirubin) trong ít nhất 4 tháng và khi được yêu cầu trên lâm sàng.

Đợt cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù: bệnh nhân ghép gan và bệnh nhân xơ gan mất bù có nguy cơ cao hơn virus hoạt động nhân lên. Tình trạng viêm gan tái hoạt động khi ngừng lamivudin hoặc mất hiệu quả điều trị có thể gây ra tình trạng mất bù nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng. Những bệnh nhân này cần được theo dõi các chỉ số lâm sàng, virus học và huyết thanh học liên quan đến viêm gan B, chức năng gan thận và đáp ứng kháng virus trong quá trình điều trị (ít nhất hàng tháng) và ít nhất 6 tháng sau điều trị. Các xét nghiệm cần được theo dõi ít nhất bao gồm nồng độ ALT, bilirubin, albumin, urê nitrogen, creatinin trong máu và tình trạng virus học gồm kháng thể/kháng nguyên HBV, lượng HBV DNA huyết thanh. Bệnh nhân có dấu hiệu suy gan trong hoặc sau khi điều trị cần được theo dõi thường xuyên hơn.

Với bệnh nhân có bằng chứng viêm gan tái phát sau điều trị, không có đủ dữ liệu về lợi ích khi bắt đầu lại điều trị bằng lamivudin.

Hiệu quả của lamivudin trên bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan C và viêm gan Delta chưa được thiết lập nên cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

Dữ liệu về sử dụng lamivudin ở bệnh nhân HBeAg âm tính và bệnh nhân đang dùng đồng thời liệu pháp ức chế miễn dịch còn hạn chế nên thận trọng ở những bệnh nhân này.

Trước khi dùng lamivudin để điều trị viêm gan B phải chắc chắn bệnh nhân không đồng thời có HIV vì dùng lamivudin liều thấp để điều trị viêm gan sẽ dẫn đến các chủng HIV kháng lamivudin.

Bệnh nhân viêm gan B đồng nhiễm HIV: Để điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV và đang dùng hoặc có kế hoạch dùng lamivudin kết hợp thuốc kháng retrovirus khác, liều lamivudin điều trị HIV nên được duy trì. Bệnh nhân nhiễm HIV không dùng thuốc kháng

retrovirus có nguy cơ xuất hiện đột biến HIV kháng thuốc nếu dùng lamivudin đơn độc để điều trị viêm gan B mạn tính.

Thời kỳ mang thai

Lamivudin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả phụ nữ mang thai nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4, không phụ thuộc các giai đoạn của thai kỳ. Điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, trong khi chuyển dạ/sinh, sau khi sinh con và tiếp tục điều trị suốt đời.

Cần điều trị thuốc kháng retrovirus càng sớm càng tốt cho phụ nữ mang thai ngay khi phát hiện nhiễm HIV để giảm tối đa lây truyền HIV từ mẹ sang con. Mục tiêu của điều trị thuốc kháng retrovirus cho phụ nữ mang thai là nhằm đạt tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế, tốt nhất là dưới ngưỡng phát hiện, chậm nhất vào quý 3 của thai kỳ, đặc biệt là khi chuyển dạ. Phụ nữ mang thai nhiễm HIV cần được theo dõi hàng tháng, đặc biệt vào thời điểm gần ngày dự kiến sinh.

Đã có những báo cáo về tình trạng suy chức năng ti thể ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với các nucleosid và các chất tương tự nucleosid trong tử cung và/hoặc sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Người phụ nữ nhiễm HIV được khuyến cáo không cho con bú do nguy cơ lây nhiễm HIV từ mẹ sang con.

Lamivudin bài tiết vào sữa mẹ; tuy nhiên, phối hợp lamivudin với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho phụ nữ cho con bú nếu cân nhắc thấy lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Người phụ nữ bị viêm gan B có thể cho con bú khi thực hiện đầy đủ các biện pháp thích hợp để phòng lây nhiễm viêm gan B cho trẻ bú mẹ. Người mẹ điều trị viêm gan B bằng lamivudin có cho con bú hay không cần cân nhắc giữa lợi ích cho người mẹ và nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Nếu có sự lây truyền HBV từ mẹ sang con (dù đã thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp) thì nên ngừng cho con bú để giảm nguy cơ phát triển kháng thuốc ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Hệ thần kinh: đau đầu, mất ngủ.

Hệ hô hấp: ho, các triệu chứng ở mũi.

Hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, đau quặn bụng, tiêu chảy.

Dạ: ban da, rụng tóc.

Cơ xương khớp: đau khớp, rối loạn cơ (đau cơ, co cứng cơ).

Tình trạng chung: mệt mỏi, rét run, sốt.

Ít gặp

Huyết học: giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Hệ gan mật: tăng enzym gan (AST, ALT) thoáng qua.

Hiếm gặp

Hệ tiêu hóa: viêm tụy, tăng amylase huyết thanh.

Hệ gan mật: viêm gan.

Dạ: phù mạch.

Cơ xương khớp: tiêu cơ vân.

Rất hiếm gặp

Huyết học: chứng bất sản hồng cầu đơn thuần.

Chuyển hóa: nhiễm toan acid lactic.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên (hoặc dị cảm).

Chưa xác định được tần suất

Tăng cân, tăng nồng độ glucose, lipid máu, hội chứng viêm phúc hồi miễn dịch, hoại tử xương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy.

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy nhiễm toan lactic, hoặc bị

độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

Xử trí hội chứng viêm phục hồi miễn dịch

Một số hội chứng viêm phục hồi miễn dịch diễn biến nhẹ và tự khỏi, không cần can thiệp. Tiếp tục điều trị thuốc kháng retrovirus nếu người bệnh vẫn dung nạp được thuốc. Tiếp tục điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội trước đó hoặc bắt đầu điều trị các nhiễm trùng cơ hội mới bộc lộ. Điều chỉnh phác đồ và liều thuốc kháng retrovirus nếu có tương tác với các thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội (ví dụ: thay nevirapin bằng efavirenz nếu điều trị lao bằng phác đồ có rifampicin).

Sử dụng thuốc chống viêm không steroid (diclofenac, ibuprofen) nếu không có chống chỉ định.

Điều trị corticosteroid: Prednisolon hoặc methylprednisolon uống hoặc tiêm, liều 0,5 mg/kg/ngày trong 5 - 10 ngày cho các trường hợp hội chứng viêm phục hồi miễn dịch từ mức độ trung bình đến nặng.

Chỉ ngừng điều trị ARV nếu tình trạng người bệnh nặng và không dung nạp được thuốc. Thực hiện quy trình chung ngừng phác đồ thuốc kháng retrovirus có các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không nucleosid (ngừng nevirapin hoặc efavirenz trước, tiếp tục các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược nucleosid trong 7 ngày rồi ngừng hẳn). Bắt đầu lại các thuốc kháng retrovirus khi hội chứng viêm phục hồi miễn dịch giảm và người bệnh dung nạp được thuốc. Chỉ định các can thiệp khác nếu cần như dẫn lưu hạch hóa mủ, ổ áp xe, phẫu thuật giảm chèn ép trong trường hợp tắc ruột hoặc chèn ép khí quản.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị HIV

Cách dùng

Bao giờ cũng phải dùng lamivudin kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác. Lamivudin và chế phẩm kết hợp được dùng uống, lúc đói hoặc lúc no (uống lúc no làm hấp thu chậm). Bệnh nhân phải uống thuốc đúng liều, đúng giờ. Nếu quên liều thì phải uống ngay liều đã quên; sau đó lại uống thuốc theo giờ cũ; chứ không được uống gấp đôi liều để bù. Bệnh nhân không được tự ý thay đổi liều, thay thuốc, bỏ thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc. Cần theo dõi liên tục độc tính của thuốc và tiến triển lâm sàng, định kỳ xác định tải lượng virus và số lượng tế bào TCD4⁺ và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần.

Liều dùng cho người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em ≥ 35 kg: Uống 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần, 1 lần/ngày.

Liều dùng cho trẻ em < 35 kg và trên 4 tuần tuổi:

Cân nặng của trẻ	Liều dùng lamivudin
3 - 5,9 kg	30 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 60 mg/lần, 1 lần/ngày
6 - 9,9 kg	45 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 90 mg/lần, 1 lần/ngày
10 - 13,9 kg	60 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 120 mg/lần, 1 lần/ngày
14 - 19,9 kg	75 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 150 mg/lần, 1 lần/ngày
20 - 24,9 kg	90 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 180 mg/lần, 1 lần/ngày
25 - 34,9 kg	150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần, 1 lần/ngày

Bệnh nhân chuyển từ liệu trình điều trị 2 lần 1 ngày sang 1 lần 1 ngày nên uống liều 1 lần 1 ngày khoảng 12 giờ sau khi uống liều 2 lần 1 ngày cuối cùng; sau đó tiếp tục uống liều 1 lần 1 ngày mỗi 24 giờ. Khi chuyển về liệu trình 2 lần 1 ngày, bệnh nhân nên uống liều 2 lần 1 ngày khoảng 24 giờ sau khi uống liều 1 lần 1 ngày cuối cùng.

Liều dùng cho trẻ em dưới 4 tuần tuổi: Dùng dung dịch uống 10 mg/ml, uống 2 lần 1 ngày.

Cân nặng của trẻ	Thể tích cho uống
2 - 3 kg	0,5 ml
3 - 4 kg	0,8 ml
4 - 5 kg	1,0 ml

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận:

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo mức lọc cầu thận (để điều trị nhiễm HIV):

Mức lọc cầu thận (ml/phút)	Liều dùng lamivudin
≥ 50	150 mg/lần, ngày 2 lần hoặc 300 mg/lần, ngày 1 lần
30 - 49	150 mg/lần, ngày 1 lần
10 - 29	100 mg/lần, ngày 1 lần
< 10	50 - 25 mg/lần, ngày 1 lần
Lọc máu khi mức lọc cầu thận < 10	50 - 25 mg

Không cần điều chỉnh liều lamivudin cho bệnh nhân suy gan.

Dự phòng sau phơi nhiễm HIV

Dự phòng sau phơi nhiễm nên được bắt đầu càng sớm càng tốt cho tất cả đối tượng có nguy cơ lây nhiễm HIV, tối ưu nhất trong vòng 6 giờ đầu và không quá 72 giờ sau phơi nhiễm. Lamivudin được dùng kết hợp các thuốc kháng retrovirus khác trong thời gian điều trị là 28 ngày.

Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con

Lamivudin được dùng phối hợp với zidovudin và nevirapin (viên phối hợp cố định liều lamivudin/zidovudin/nevirapin 30 mg/60 mg/50 mg) cho trẻ với liều như sau:

Trẻ từ khi sinh đến hết 6 tuần tuổi: 1/4 viên 1 lần, 2 lần 1 ngày, cách nhau 12 giờ.

Trẻ từ trên 6 tuần tuổi đến hết 12 tuần tuổi: Sử dụng liều điều trị theo cân nặng của trẻ.

Điều trị viêm gan B mạn tính: Trước khi điều trị, phải chắc chắn bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính không bị nhiễm đồng thời HIV. Nên chọn thuốc khác vì lamivudin không phải là thuốc được ưu dùng để điều trị viêm gan B mạn tính do tỷ lệ kháng thuốc cao. Dạng bào chế dung dịch uống thích hợp với liều dùng < 100 mg.

Liều dùng cho người lớn: Uống 100 mg 1 lần trong ngày.

Liều dùng cho trẻ em: Trẻ em 2 - 11 tuổi uống 3 mg/kg, 1 lần trong ngày (tối đa 100 mg). Trẻ em 12 - 17 tuổi: Uống 100 mg, 1 lần trong ngày.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo mức lọc cầu thận (để điều trị viêm gan B):

Mức lọc cầu thận (ml/phút)	Liều dùng lamivudin (cho người lớn)
≥ 50	100 mg/lần, ngày 1 lần.
30 - 49	Ngày đầu tiên 100 mg/lần, ngày 1 lần, rồi những ngày sau 50 mg/lần, ngày 1 lần.
15 - 29	Ngày đầu tiên 100 mg/lần, ngày 1 lần; rồi những ngày sau 25 mg/lần, ngày 1 lần.
5 - 14	Ngày đầu tiên 35 mg/lần, ngày 1 lần rồi những ngày sau 15 mg/lần, ngày 1 lần.
< 5	Ngày đầu tiên 35 mg/lần, ngày 1 lần, rồi những ngày sau 10 mg/lần, ngày 1 lần.

Điều trị đồng thời nhiễm viêm gan B và HIV

Liều lamivudin là liều để điều trị HIV.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống sự xâm nhập vào tế bào và chống hòa màng

của virus HIV (enfuvirtid, maraviroc): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin kháng HIV-1.

Các thuốc ức chế integrase của HIV (raltegravir): Không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế enzyme protease HIV (amprenavir/fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): Có tác dụng hiệp đồng (*in vitro*) với lamivudin. Không có bằng chứng có sự đối kháng giữa lamivudin và atazanavir hoặc darunavir. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa darunavir được tăng cường bằng ritonavir và lamivudin. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa chế phẩm kết hợp có lopinavir và ritonavir với lamivudin khi được dùng đồng thời. Nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của lamivudin tăng khi dùng đồng thời với nelfinavir; tuy nhiên điều này không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải chỉnh liều. Dùng đồng thời tipranavir được tăng cường bằng ritonavir không ảnh hưởng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin lên HIV-1. Không cần phải điều chỉnh liều khi dùng đồng thời efavirenz và lamivudin. Không có tương tác dược động học khi dùng đồng thời lamivudin và rilpivirin.

Các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược tương tự nucleosid và nucleotid (abacavir, emtricitabin, stavudin, tenofovir, zidovudin): Nồng độ zidovudin trong huyết tương tăng lên khoảng 39% khi dùng kết hợp với lamivudin nhưng không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời. Abacavir, stavudin làm giảm AUC của lamivudin nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tenofovir làm giảm 24% nồng độ đỉnh huyết tương của lamivudin nhưng không cần điều chỉnh liều.

Emtricitabin: Không dùng đồng thời lamivudin và emtricitabin (emtricitabin là chất tương tự lamivudin, dùng đồng thời không có lợi ích vì 2 thuốc bị kháng như nhau và không có tác dụng hiệp đồng).

Zalcitabin: Không dùng đồng thời lamivudin và zalcitabin vì lamivudin ức chế mạnh sự phosphoryl hóa zalcitabin ở bên trong tế bào.

Cladribin: *In vitro* lamivudin ức chế sự phosphoryl hóa cladribin dẫn đến nguy cơ mất hiệu quả của cladribin khi dùng phối hợp trên lâm sàng. Một số phát hiện lâm sàng cho thấy có thể có tương tác giữa lamivudin và cladribin. Vì vậy, không nên phối hợp lamivudin với cladribin.

Interferon và peginterferon: Dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus (có hoặc không có ribavirin) và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) cho người đồng thời có HIV và HCV có thể gây suy gan gây tử vong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lamivudin và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin về độc tính, nhất là suy gan và phải ngừng thuốc nếu cần. Nếu tình trạng độc tính trên lâm sàng tăng lên (ví dụ suy gan trên độ 6 theo thang Child-Pugh) thì có thể phải ngừng hoặc giảm liều interferon alpha (hoặc peginterferon) và/hoặc ribavirin.

Ribavirin: Ribavirin có thể làm giảm phosphoryl hóa lamivudin. Bệnh nhân đồng thời có HIV và HCV có nguy cơ bị suy gan khi dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin. Nên ngừng hoặc giảm liều ribavirin.

Methadon: Không ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của lamivudin; không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Trimethoprim/sulfamethoxazol làm tăng AUC của lamivudin 43% nhưng không cần phải chỉnh liều trừ trường hợp bệnh nhân bị suy thận.

Buprenorphin: Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng; không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

Dùng dung dịch sorbitol với lamivudin dạng dung dịch có thể làm

giảm AUC và C_{max} của lamivudin. Nếu có thể tránh dùng lamivudin với các sản phẩm chứa sorbitol hoặc các polyalcol có hoạt tính thẩm thấu hoặc các alcol monosaccharid như xylitol, mannitol, lactitol, maltitol.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ngày; truyền L-carnitin 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thẩm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân đang thẩm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LAMOTRIGIN

Tên chung quốc tế: Lamotrigine.

Mã ATC: N03AX09.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh dẫn chất phenyl triazin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Viên nén nhai/phân tán trong nước: 2 mg, 5 mg, 25 mg, 100 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nén phân tán trong miệng: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Dược lực học

Lamotrigin là thuốc chống động kinh, dẫn chất phenyltriazin. Thuốc có tác dụng chống động kinh theo cơ chế ức chế kênh Na^+ phụ thuộc hiệu điện thế, do đó ổn định màng tế bào, ức chế quá trình phóng điện của các tế bào thần kinh. Ngoài ra thuốc còn ức chế giải phóng các chất trung gian dẫn truyền loại kích thích glutamat (chất có vai trò quan trọng trong việc tạo và lan rộng các cơn co giật trong động kinh). Thuốc tác dụng trên các cơn động kinh do kích thích điện hoặc pentylenetetrazol, điều này cho thấy thuốc có thể hiệu quả trong điều trị động kinh cơn lớn (động kinh thể co cứng - co giật) và động kinh cục bộ hoặc động kinh cơn vắng (động kinh cơn nhỏ). Thuốc cũng tác dụng lên động kinh loại đơn giản hoặc động kinh cục bộ loại phức tạp. Cơ chế tác dụng của lamotrigin trên rối loạn lưỡng cực còn chưa được biết rõ.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, lamotrigin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc không bị chuyển hóa bước 1 ở gan. Sinh khả dụng đường uống khoảng 98%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu sau uống 2,5 giờ. Thức ăn làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 55%. Thể tích phân bố của thuốc vào khoảng 0,92 - 1,22 lít/kg.

Chuyển hóa: Lamotrigin được chuyển hóa ở gan chủ yếu thông qua UDP-glucuronyl transferase. Thuốc không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc chống động kinh khác. Tương tác