

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

giữa lamotrigin và các thuốc khác chuyển hóa qua cytochrom P450 hiếm khi xảy ra.

Thải trừ: Độ thanh thải thuốc qua thận ở người tình nguyện khỏe mạnh vào khoảng 30 ml/phút. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid. Khoảng dưới 10% thuốc thải trừ qua thận dưới dạng nguyên vẹn, 2% thuốc thải trừ vào phân. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 33 giờ (14 - 103 giờ). Nửa đời thải trừ bị ảnh hưởng bởi các thuốc dùng cùng: Giảm xuống còn 14 giờ khi dùng cùng các thuốc gây cảm ứng phản ứng liên hợp glucuronid như carbamazepin và phenytoin nhưng lại tăng lên khoảng 70 giờ khi dùng cùng với valproat.

Chỉ định

Điều trị động kinh: Động kinh cục bộ, động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật, động kinh trong hội chứng Lennox-Gastaut.
Điều trị rối loạn lưỡng cực.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Thận trọng

Thuốc gây phản ứng da nghiêm trọng, thường gặp trong 8 tuần đầu điều trị. Phần lớn các trường hợp phát ban là nhẹ và có thể tự kiểm soát. Tuy nhiên các trường hợp nặng cần nhập viện và ngừng thuốc như: Hội chứng Stevens-Johnson, viêm da hoại tử bì nhiễm độc (TEN), hội chứng DRESS (phản ứng hiếm gặp do thuốc đặc trưng bởi tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân), hội chứng quá mẫn (HSS) (với các triệu chứng toàn thân như sốt, sưng hạch bạch huyết, phù mắt, bất thường công thức máu và chức năng gan, viêm màng não vô khuẩn) cũng đã được ghi nhận. Nguy cơ phản ứng da nghiêm trọng thường gặp ở trẻ em hơn người lớn với tỷ lệ từ 1/300 - 1/100. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc điều trị cho trẻ em nếu xuất hiện các dấu hiệu phát ban và sốt trong 8 tuần đầu điều trị, cần phân biệt với dấu hiệu của nhiễm khuẩn.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc phát ban với các loại thuốc chống động kinh khác vì tỷ lệ gặp các phản ứng da trên các bệnh nhân này thường cao hơn gấp 3 lần so với các bệnh nhân khác.

Thuốc làm tăng ý nghĩ và hành vi tự sát. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu cho ý nghĩ và hành vi tự sát. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có tiền sử tự sát, người trẻ tuổi, hoặc đang có ý nghĩ tự sát do thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng trầm cảm và ý tưởng tự sát đặc biệt giai đoạn đầu điều trị hoặc khi đổi liều. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Ngừng thuốc và chuyển sang phương pháp điều trị khác nếu các triệu chứng trầm trọng hơn hoặc nếu bệnh nhân có ý nghĩ/hành vi tự sát.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận do thuốc có thể gây tích lũy sản phẩm chuyển hóa ở dạng liên hợp glucuronid. Cần giảm liều từ từ trước khi dùng thuốc. Thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn động kinh hồi ứng khi ngừng thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Một lượng lớn dữ liệu nghiên cứu trên phụ nữ mang thai (trên 8 700 các trường hợp) sử dụng lamotrigin trong 3 tháng đầu thai kỳ cho thấy thuốc không làm tăng đáng kể nguy cơ dị tật bẩm sinh như sứt môi, hở hàm ếch. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên sự phát triển. Nếu cần điều trị lamotrigin cho mẹ trong thời kỳ mang thai, nên sử dụng mức liều thấp nhất mà vẫn có hiệu quả. Thuốc gây ức chế enzym dihydrofolat reductase, gây thiếu hụt acid folic do vậy có thể dẫn đến tăng nguy cơ khuyết tật trên phôi thai. Cần bổ sung acid folic trước khi mang thai và trong suốt giai đoạn đầu của thai kỳ. Những thay đổi sinh lý của mẹ trong thời kỳ mang thai có thể ảnh hưởng đến nồng độ và hiệu

quả điều trị của lamotrigin như làm giảm nồng độ thuốc trong máu mẹ do vậy làm mất khả năng kiểm soát các cơn động kinh. Sau khi sinh, nồng độ thuốc trong máu tăng nhanh có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện ADR. Nên kiểm soát nồng độ thuốc trong máu trước, trong suốt thời kỳ mang thai và sau khi sinh. Cần duy trì mức liều lamotrigin trong máu bằng với mức liều trước khi mang thai hoặc hiệu chỉnh theo đáp ứng lâm sàng. Cần theo dõi các ADR của thuốc sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể được bài xuất vào sữa. Nồng độ thuốc trong trẻ sơ sinh khoảng 50% nồng độ thuốc ở mẹ. Tuy nhiên chưa có ADR nào được ghi nhận ở trẻ. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú, cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tâm thần: kích động, cáu gắt.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, run, mất ngủ, buồn ngủ.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khô miệng.

Da và mô dưới da: phát ban.

Cơ xương khớp: đau khớp.

Toàn thân và tại vị trí đưa thuốc: mệt mỏi, đau, đau lưng.

Ít gặp

Thần kinh: kích động.

Mắt: chứng song thị, nhìn mờ.

Da và mô dưới da: rụng tóc.

Hiếm gặp

Thần kinh: mất điều vận, đi loạn choạng, rối loạn tư thế di chuyển, nặng thêm tình trạng Parkinson, ảnh hưởng ngoại tháp, chứng múa vờn, tăng tần suất động kinh, viêm màng não vô khuẩn.

Mắt: viêm kết mạc.

Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson.

Rất hiếm gặp

Máu: công thức máu bất thường bao gồm giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm huyết cầu, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt.

Miễn dịch: hội chứng quá mẫn (bao gồm các triệu chứng như sốt, sưng hạch bạch huyết, phù mắt, bất thường công thức máu và chức năng gan, đông máu trong lòng mạch, đa suy phủ tạng).

Tâm thần: lú lẫn, ảo giác.

Thần kinh: rung giật nhãn cầu.

Gan - mật: suy gan, rối loạn chức năng gan, tăng enzym gan.

Da và mô dưới da: hội chứng hoại tử bì nhiễm độc, hội chứng DRESS (phản ứng hiếm gặp do thuốc đặc trưng bởi tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân).

Cơ xương khớp: phản ứng giống lupus.

Chưa xác định được tần suất

Máu: bệnh hạch bạch huyết.

Tâm thần: ác mộng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tất cả các bệnh nhân có dấu hiệu phát ban tiến triển cần ngừng thuốc ngay lập tức. Không điều trị lại cho bệnh nhân trước đây có tiền sử phát ban do lamotrigin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Với các bệnh nhân có tiền sử có các phản ứng da nghiêm trọng do thuốc như SJS, TEN, DRESS không điều trị lại với thuốc cho dù bất cứ lý do gì.

Viêm màng não vô khuẩn do thuốc thường hồi phục sau khi ngừng thuốc, nhưng có thể tái phát nếu điều trị lại. Điều trị lại có thể làm triệu chứng phát triển nhanh hơn và nặng hơn. Không nên điều trị lại với thuốc trên các bệnh nhân có tiền sử viêm màng não vô khuẩn do thuốc.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Thuốc được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Viên nén nên nuốt toàn bộ, không được nhai hoặc làm vỡ viên. Với viên nhai/phân tán trong nước, có thể nuốt toàn bộ viên hoặc nhai, phân tán vào một lượng nước nhỏ (đủ để phân tán toàn bộ viên thuốc). Viên nén phân tán trong miệng được đặt trên lưỡi và di chuyển quanh miệng để nước bọt làm tan rã, sau đó nuốt (có thể với nước).

Liều dùng

Điều trị động kinh: Động kinh cục bộ, động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật, động kinh trong hội chứng Lennox-Gastaut

Đơn trị liệu

Người lớn và thiếu niên trên 13 tuổi: Liều khởi đầu 25 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 50 mg/ngày, ngày 1 lần, vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 50 - 100 mg mỗi 1 hoặc 2 tuần đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 100 - 200 mg/ngày, có thể dùng 1 lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần. Tối đa 500 mg/ngày.

Trẻ em từ 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 0,3 mg/kg/ngày, ngày 1 lần hoặc chia 2 lần trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 0,6 mg/kg/ngày, chia 1 hoặc 2 lần vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 0,6 mg/kg/ngày, mỗi 1 hoặc 2 tuần đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 1 - 15 mg/kg/ngày, có thể dùng 1 lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần. Tối đa 200 mg/ngày.

Phối hợp điều trị với valproat (chất ức chế liên hợp glucuronid của lamotrigin)

Người lớn và thiếu niên trên 13 tuổi: Liều khởi đầu 12,5 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 25 mg/ngày, ngày 1 lần, vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 25 - 50 mg, mỗi 1 hoặc 2 tuần đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 100 - 200 mg/ngày, có thể dùng 1 lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần.

Trẻ em từ 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 0,15 mg/kg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 0,3 mg/kg/ngày, ngày 1 lần, vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 0,3 mg/kg/ngày, mỗi 1 hoặc 2 tuần đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 1 - 5 mg/kg/ngày, có thể dùng 1 lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần. Tối đa 200 mg/ngày.

Phối hợp điều trị với các thuốc gây cảm ứng enzym liên hợp glucuronid của lamotrigin (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ritonavir) nhưng không có valproat.

Người lớn và thiếu niên trên 13 tuổi: Liều khởi đầu 50 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 100 mg/ngày, chia 2 lần, vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 100 mg, mỗi 1 hoặc 2 tuần, đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 200 - 400 mg/ngày, chia 2 lần. Tối đa 700 mg/ngày.

Trẻ em từ 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 0,6 mg/kg/ngày, ngày 2 lần, trong 2 tuần đầu. Tăng liều lên 1,2 mg/kg/ngày, ngày 2 lần, vào tuần thứ 3 và 4. Sau đó tăng liều lên 1,2 mg/kg/ngày, mỗi 1 hoặc 2 tuần, đến khi đạt được hiệu quả điều trị. Liều duy trì thông thường 5 - 15 mg/kg/ngày, có thể dùng 1 lần mỗi ngày hoặc chia 2 lần. Tối đa 400 mg/ngày.

Phối hợp điều trị với các thuốc khác mà không phải valproat hoặc các thuốc gây cảm ứng enzym liên hợp

Người lớn và thiếu niên trên 13 tuổi: Liều tương tự liều đơn trị liệu. Trẻ em từ 2 - 12 tuổi: Liều tương tự điều trị đơn trị liệu trong 4 tuần đầu tuy nhiên liều duy trì là 1 - 10 mg/kg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Hiệu quả và tính an toàn của viên nén qui ước lamotrigin cho trẻ dưới 2 tuổi vẫn chưa được chứng minh. Không khuyến cáo sử dụng viên nén qui ước để điều trị động kinh cho trẻ

dưới 2 tuổi.

Hiệu quả và tính an toàn của viên nén giải phóng kéo dài lamotrigin phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ, động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật vẫn chưa được chứng minh với trẻ dưới 13 tuổi. Không khuyến cáo sử dụng viên nén giải phóng kéo dài cho trẻ dưới 13 tuổi trong điều trị động kinh.

Điều trị rối loạn lưỡng cực

Đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc khác mà không phải valproat hoặc các thuốc gây cảm ứng enzym liên hợp glucuronid.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu; 50 mg/ngày, chia 1 hoặc 2 lần trong 2 tuần sau; 100 mg/ngày, chia 1 - 2 lần trong tuần thứ 5. Liều duy trì để đạt hiệu quả tối đa vào tuần thứ 6 thông thường là 200 mg/ngày (có thể dao động từ 100 - 400 mg/ngày).

Phối hợp điều trị với valproat

Người lớn: Liều khởi đầu 12,5 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu; 25 mg/ngày, chia 1 - 2 lần, trong 2 tuần sau; 50 mg/ngày, chia 1 - 2 lần trong tuần thứ 5. Liều duy trì để đạt hiệu quả tối đa vào tuần thứ 6 thông thường là 100 mg/ngày. Tối đa 200 mg/ngày tùy từng trường hợp.

Phối hợp điều trị với các thuốc gây cảm ứng enzym liên hợp glucuronid của lamotrigin (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, rifampicin, lopinavir/ritonavir), không có valproat.

Người lớn: Liều khởi đầu 50 mg/ngày, ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu; 100 mg/ngày, chia 2 lần, trong 2 tuần sau; 200 mg/ngày, chia 2 lần, trong tuần thứ 5. Liều duy trì để đạt hiệu quả tối đa vào tuần thứ 6 thông thường là 300 mg/ngày (có thể dao động từ 300 - 400 mg/ngày tùy trường hợp).

Trẻ em dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ dưới 18 tuổi để điều trị rối loạn lưỡng cực do không có bằng chứng về hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Thuốc có thể làm tăng nguy cơ tự sát khi dùng cho trẻ dưới 18 tuổi.

Sử dụng thuốc trên một số đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều do không có sự khác biệt về dược động học trên đối tượng này so với người trẻ.

Bệnh nhân suy thận: Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân này. Với các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, mức liều khởi đầu nên dựa trên các thuốc phối hợp, có thể cần giảm liều duy trì với các bệnh nhân giảm có ý nghĩa chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan: Mức liều khởi đầu, mức tăng liều, liều duy trì nên giảm 50% với bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh mức độ B) và 75% với bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child-Pugh mức độ C). Mức tăng liều và liều duy trì cũng nên hiệu chỉnh dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai:

Bắt đầu dùng thuốc tránh thai: Cần tăng liều duy trì lamotrigin lên gấp 2 lần khi bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai, với mức tăng liều 50 - 100 mg/ngày, mỗi tuần theo đáp ứng lâm sàng. Có thể cần kiểm soát nồng độ lamotrigin trong máu trước và sau khi bắt đầu điều trị với các thuốc tránh thai để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu trong khoảng điều trị.

Ngừng thuốc tránh thai: Cần giảm liều duy trì lamotrigin xuống 50%, nên giảm từ từ 50 - 100 mg mỗi tuần, trong vòng 3 tuần. Có thể cần kiểm soát nồng độ thuốc trong máu trước và sau khi ngừng thuốc để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu vẫn còn hiệu quả điều trị. Bắt đầu dùng lamotrigin trên bệnh nhân đang dùng thuốc tránh thai: Theo các khuyến cáo về liều thông thường với thuốc.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống động kinh

Valproat: Valproat ức chế enzym liên hợp glucuronid do vậy làm

giảm chuyển hóa, tăng nửa đời thải trừ của lamotrigin lên gần 2 lần. Cần hiệu chỉnh liều lamotrigin trên các bệnh nhân sử dụng phối hợp 2 thuốc trên.

Các thuốc chống động kinh khác như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon: Gây cảm ứng enzym liên hợp glucuronid, do vậy làm tăng chuyển hóa và tăng thải trừ lamotrigin. Cần hiệu chỉnh liều lamotrigin trên các bệnh nhân sử dụng phối hợp các thuốc trên với lamotrigin.

Ảnh hưởng của các thuốc tránh thai lên dược động học của lamotrigin: Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện, sử dụng phối hợp thuốc tránh thai với lamotrigin làm tăng 2 lần độ thanh thải, giảm 52% AUC và 39% C_{max} của lamotrigin. Cần tăng hoặc giảm liều duy trì của thuốc khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với các thuốc tránh thai.

Rifampicin, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir: Phối hợp làm tăng độ thanh thải và giảm nửa đời thải trừ của lamotrigin. Cần hiệu chỉnh liều lamotrigin trên các bệnh nhân sử dụng phối hợp các thuốc trên với lamotrigin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều gây tử vong đã được ghi nhận ở mức liều gấp 10 - 20 lần liều điều trị tối đa. Các triệu chứng quá liều thường gặp: Rung giật nhãn cầu, mất điều vận, suy giảm nhận thức, động kinh cơn lớn và hôn mê, kéo dài phức hợp QRS trên 100 mili giây ở người ngộ độc nặng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Cho uống than hoạt để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa trong. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp lamotrigin.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LANSOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Lansoprazole.

Mã ATC: A02BC03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiết acid dịch vị, thuốc ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng chậm (chứa hạt bao tan trong ruột): 15 mg, 30 mg.

Viên nén giải phóng chậm (chứa các vi hạt bao tan trong ruột): 15 mg, 30 mg.

Dược lực học

Lansoprazol là dẫn chất benzimidazol có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày. Lansoprazol có liên quan cấu trúc và dược lý với omeprazol. Lansoprazol gắn vào enzym $H^+/K^+ATPase$ còn gọi là bơm proton ở trong tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này nên các tế bào thành không tiết ra acid hydrocloric ở giai đoạn cuối cùng. Lansoprazol là một base yếu, ở dạng tiền chất không có hoạt tính. Từ máu, thuốc vào tế bào thành và do tính chất base yếu, thuốc tích tụ trong các ống nhỏ tiết acid của tế bào thành và ở đó, thuốc được chuyển thành các chất chuyển hóa sulfenamid có hoạt tính; các chất chuyển hóa có hoạt tính phản ứng với nhóm sulfhydryl của $H^+/K^+ATPase$ làm bơm proton mất hoạt tính. Do các chất chuyển hóa sulfenamid tạo thành một liên kết cộng không thuận nghịch với $H^+/K^+ATPase$, nên tiết acid bị ức chế cho tới khi enzym mới được tổng hợp, điều này giải thích tại sao thời gian tác dụng của thuốc kéo dài tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn.

Lansoprazol ức chế dạ dày tiết acid cơ bản và khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào vì thuốc ngăn cản tiết acid ở giai đoạn cuối.

Mức độ ức chế tiết acid dạ dày liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày tương tự sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch lansoprazol 30 mg/ngày trong 7 ngày ở người khỏe mạnh. Lansoprazol làm tăng nồng độ gastrin trong huyết tương; nồng độ gastrin huyết thanh đạt mức cao trong vòng 2 tháng sử dụng liệu pháp và trở về mức trước khi điều trị trong vòng 1 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc. Lansoprazol cũng làm giảm tiết pepsin và làm tăng pepsinogen huyết thanh. Tuy nhiên, các tác dụng này không mạnh bằng ức chế tiết acid. Tác dụng làm tăng gastrin dạ dày và làm giảm acid hydrocloric dạ dày kéo dài chưa được đánh giá đầy đủ ở người, cần phải theo dõi lâu dài để loại trừ khả năng tăng nguy cơ gây u dạ dày ở người bệnh dùng lansoprazol lâu dài. Lansoprazol có tác dụng diệt trừ *Helicobacter pylori* khi phối hợp với 1 hoặc nhiều thuốc chống nhiễm khuẩn (như amoxicilin, clarithromycin).

Dược động học

Lansoprazol hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trung bình đạt được trong khoảng 1,5 - 2 giờ sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối trên 80%. Nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) đều giảm khoảng 50% nếu dùng thuốc khoảng 30 phút sau khi ăn. Lansoprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%, thể tích phân bố khoảng 14 - 18 lít. Thuốc chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu bởi enzym cytochrom P450 CYP2C19 tạo thành 5-hydroxyl-lansoprazol và bởi CYP3A4 thành sulfon lansoprazol, hai chất chuyển hóa chính dễ bài tiết ra ngoài. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không còn tác dụng chống tiết acid và không được tìm thấy trong máu. Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua mật, chỉ 15 - 30% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 1 - 2 giờ tuy nhiên tác dụng của thuốc dài hơn rất nhiều (trên 1 ngày). Nửa đời thải trừ của lansoprazol bị kéo dài ở người cao tuổi (2 - 3 giờ) và người bị suy gan (3 - 7 giờ).

Chỉ định

Điều trị đợt cấp (dùng tới 8 tuần) và điều trị duy trì viêm thực quản bào mòn ở các bệnh nhân bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Loét dạ dày cấp tính (có nhiễm hoặc không nhiễm *H. pylori*).

Điều trị đợt cấp và điều trị duy trì loét tá tràng. Điều trị và dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid.

Các chứng tăng tiết acid bệnh lý, như hội chứng Zollinger-Ellison, u đa tuyến nội tiết, tăng đường bào toàn thân.

Loét đường tiêu hóa trên liên quan đến bệnh Crohn's.

Giảm triệu chứng khó tiêu liên quan đến acid.

Dự phòng loét do stress ở bệnh nhân nặng, phải điều trị tích cực, có các yếu tố nguy cơ như bệnh lý đông máu, thở máy trên 48 giờ, nhiễm khuẩn huyết nặng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lansoprazol.

Thận trọng

Việc giảm triệu chứng khi điều trị với lansoprazol không loại trừ khả năng có bệnh lý dạ dày ác tính.

Dữ liệu từ các nghiên cứu đã cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton và nguy cơ nhiễm khuẩn do *C. difficile*, bao gồm viêm ruột và tiêu chảy do *C. difficile*. Cần dùng thuốc với liều thấp nhất và thời gian dùng ngắn nhất có thể. Những bệnh nhân bị tiêu chảy kéo dài cần được đánh giá nguy cơ nhiễm khuẩn do *C. difficile* và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Thuốc có thể làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh nhiễm khuẩn bao gồm viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Dùng liều cao và/hoặc dùng kéo dài, thuốc làm tăng nguy cơ gãy xương cột sống, xương chậu, xương cổ tay do loãng xương. Bệnh