

Nhiễm độc nhôm ở người suy thận giai đoạn cuối: Những người duy trì chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu có thể dùng deferoxamin mesilat 5 mg/kg, mỗi tuần một lần, bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong giờ cuối cùng của một lần lọc máu, hoặc 5 giờ trước khi lọc máu ở bệnh nhân ngộ độc nhôm nặng. Những bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc (CAPD hoặc CCPD) có thể dùng deferoxamin mesilat 5 mg/kg, mỗi tuần một lần, bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm màng bụng trước khi trao đổi cuối cùng trong ngày. Để chẩn đoán ngộ độc nhôm: Truyền tĩnh mạch chậm deferoxamin mesylat 5 mg/kg, trong giờ cuối cùng thẩm tách máu. Nồng độ nhôm trong huyết thanh tăng hơn 150 nanogam/ml (đo lúc bắt đầu lần thẩm tách máu tiếp theo) là ngộ độc nhôm.

Tương tác thuốc

Acid ascorbic: Thường được cho dùng cùng deferoxamin ở bệnh nhân ngộ độc sắt để giúp bài tiết sắt tốt hơn. Tuy nhiên, trong điều trị sớm, khi lượng sắt ở mô dư thừa, có một số bằng chứng cho thấy acid ascorbic có thể làm trầm trọng thêm ngộ độc sắt, đặc biệt cho tim. Do đó, có khuyến cáo người lớn uống liều tối đa hàng ngày là 200 mg acid ascorbic. Không nên dùng vitamin C trong tháng đầu tiên điều trị deferoxamin hoặc ở những người suy tim dùng deferoxamin, và cần theo dõi tim khi sử dụng phối hợp deferoxamin và acid ascorbic.

Deferoxamin gắn với gali và có thể làm sai lệch kết quả hình ảnh gali-67.

Dùng đồng thời với prochlorperazin có thể gây mất ý thức tạm thời.

Tương kỵ

Không nên pha thuốc với các dung môi khác ngoài chỉ dẫn vì thuốc có thể bị tủa.

Deferoxamin tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và những triệu chứng về tiêu hóa.

Xử trí: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Những dấu hiệu và triệu chứng quá liều có thể hết khi giảm liều. Deferoxamin có thể thải loại được bằng thẩm tách máu.

Cập nhật lần cuối: 2016.

DELAMANID

Tên chung quốc tế: Delamanid.

Mã ATC: J04AK06.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 50 mg.

Dược lực học

Delamanid là một nitroimidazo-oxazol có tác dụng kháng khuẩn đặc hiệu *in vitro* đối với các Mycobacteria, không có tác dụng đối với các vi khuẩn Gram âm, Gram dương hoặc hệ vi sinh đường ruột. Delamanid được sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao khác trong phác đồ điều trị cho bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc. Delamanid là một tiền thuốc được hoạt hóa thông qua hoạt tính sinh học nhóm nitro bởi *M. tuberculosis*. Thuốc ức chế tổng hợp các thành phần của thành tế bào vi khuẩn Mycobacteria, acid methoxy-mycolic và acid ketomycolic. Các chất chuyển hóa đã biết của delamanid không có tác dụng kháng Mycobacteria.

Đề kháng: Trong các thử nghiệm lâm sàng, delamanid được xác định là đề kháng khi có sự tăng trưởng của vi khuẩn nuôi cấy

trong môi trường Middlebrook 7H11 ở ống có nồng độ delamanid 0,2 microgam/ml lớn hơn 1% so với ở ống không có thuốc (MIC \geq 0,2 microgam/ml). Đã có ghi nhận đề kháng delamanid xuất hiện trong quá trình điều trị. Không có đề kháng chéo với các thuốc chống lao hiện đang được sử dụng.

Cơ chế đề kháng: Đột biến 1 trong 5 gen coenzym F420 là cơ chế chính trong đề kháng của Mycobacteria với delamanid. Tần suất kháng thuốc tiên phát *in vitro* của Mycobacteria với delamanid tương tự như đối với isoniazid và cao hơn rifampicin.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng của delamanid tăng lên khi uống cùng với bữa ăn chuẩn và cao hơn 2,7 lần so với uống thuốc lúc đói. Khi tăng liều nồng độ delamanid trong huyết tương tăng lên nhưng tỷ lệ tăng nồng độ thấp hơn so với tỷ lệ tăng liều.

Phân bố: Delamanid gắn với tất cả các protein huyết tương với tỷ lệ cao \geq 99,5%. Delamanid có thể tích phân bố lớn (Vz/F là 2 100 lit) và phân bố rộng rãi trong cơ thể.

Chuyển hóa: Delamanid được chuyển hóa chủ yếu trong huyết tương bởi phản ứng với amino acid của albumin thành DM-6705 và một phần bị chuyển hóa bởi CYP3A4. DM-6705 bị thủy phân và CYP3A4 bị oxy hóa. Thông tin về chuyển hóa của delamanid chưa được biết đầy đủ, do đó có thể tiềm ẩn tương tác với các thuốc dùng đồng thời nếu các chất chuyển hóa quan trọng chưa biết khác được tìm ra. Các chất chuyển hóa đã xác định được, chủ yếu là DM-6705, không có tác dụng kháng khuẩn nhưng góp phần gây khoảng QT kéo dài. Nồng độ các chất chuyển hóa xác định được tăng dần đến trạng thái bão hòa sau 6 - 10 tuần điều trị.

Thải trừ: Hầu hết liều delamanid được thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của delamanid từ 30 - 38 giờ. Delamanid không bài tiết vào nước tiểu.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc chống lao khác trong phác đồ điều trị cho bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc ở người lớn và trẻ em \geq 30 kg.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Albumin huyết thanh < 2,8 g/dl.

Khoảng QT > 500 mili giây.

Đang sử dụng một số thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 (ví dụ, carbamazepin).

Thận trọng

Cho đến nay không có dữ liệu và không khuyến cáo sử dụng cho các trường hợp sau: Điều trị delamanid quá 24 tuần, lao ngoài phổi, bệnh do các vi khuẩn Mycobacteria khác, lao tiềm ẩn do *M. tuberculosis*.

Delamanid chỉ được sử dụng trong phác đồ phối hợp cho bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc được WHO khuyến cáo để ngăn chặn phát sinh tình trạng kháng thuốc.

Khoảng QT kéo dài: Hay gặp ở bệnh nhân điều trị bằng delamanid và khoảng QT kéo dài tăng dần theo thời gian trong 6 - 10 tuần đầu điều trị và sau đó ổn định. Khoảng QT kéo dài liên quan chặt chẽ đến chất chuyển hóa chính DM-6705. Cần đo điện tâm đồ trước điều trị và định kỳ hàng tháng trong suốt quá trình điều trị. Nếu phát hiện khoảng QTcF > 500 mili giây trước điều trị hoặc trong quá trình điều trị thì không được dùng hoặc ngừng delamanid. Nếu khoảng QT > 450 đối với nam và > 470 mili giây đối với nữ trong quá trình điều trị thì phải theo dõi điện tâm đồ thường xuyên hơn, điện giải đồ cần phải xét nghiệm trước điều trị và hiệu chỉnh nếu thấy bất thường.

Các nguy cơ tim mạch: Cần nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ khi sử dụng delamanid, theo dõi điện tâm đồ trong suốt quá trình điều trị

delamanid trong những trường hợp có những nguy cơ tim mạch sau:

(1) Khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc có tiền sử bất kỳ tình huống lâm sàng nào bị kéo dài khoảng QT hoặc QT > 500 mili giây.

(2) Tiền sử rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc nhịp chậm có liên quan lâm sàng.

(3) Bất kỳ tình trạng tim mạch nào dễ dẫn đến rối loạn nhịp tim như tăng huyết áp nặng, phì đại thất trái (bao gồm cả bệnh cơ tim phì đại) hoặc suy tim sung huyết kèm theo giảm phân suất tống máu thất trái.

(4) Rối loạn điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết, giảm calci huyết, giảm magensi huyết.

(5) Đang dùng các thuốc được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT, bao gồm (nhưng không giới hạn): Thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin); thuốc an thần (phenothiazin, sertindol, sultoprid, clorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid, thioridazin); thuốc chống trầm cảm; một số kháng sinh (macrolid như erythromycin, clarithromycin), moxifloxacin, sparfloracin, bedaquilin, pentamidin, saquinavir, thuốc chống nấm nhóm triazolol), thuốc kháng histamin không gây ngủ (terfenadin, astemizol, mizolastin); thuốc chống sốt rét có nguy cơ kéo dài QT (halofantrin, quinin, cloroquin, artesunat/amodiaquin, dihydroartemisinin/piperaquin); các thuốc cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadon, alkaloid dừa cạn, arsenic trioxyd.

Giám albumin huyết: Nguy cơ QT kéo dài khi albumin huyết thấp ở bệnh nhân điều trị bằng delamanid, vì vậy chống chỉ định điều trị delamanid nếu albumin huyết < 2,8 mg/dl. Phải theo dõi điện tâm đồ thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng delamanid nếu albumin < 3,4 g/dl hoặc có tiền sử albumin đã từng < 3,4 g/dl.

Sử dụng delamanid cùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) làm tăng AUC của chất chuyển hóa DM-6705 lên 30% và liên quan đến nguy cơ QT kéo dài, do đó phải theo dõi điện tâm đồ chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Sử dụng delamanid cùng các quinolon làm tăng khoảng QT, do đó nếu phối hợp delamanid với quinolon trong phác đồ điều trị cần phải theo dõi điện tâm đồ chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Chuyển hóa và thải trừ: Thông tin về chuyển hóa của delamanid chưa được biết đầy đủ, có thể có tương tác với các thuốc khác dùng đồng thời và tác dụng tổng thể gây QT kéo dài không dự kiến được trước.

Lái xe và vận hành máy móc: Nếu bệnh nhân đang điều trị delamanid mà có các ADR gây đau đầu, run tay thì không lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy delamanid có độc tính với chức năng sinh sản, hiện tại chưa có dữ liệu sử dụng delamanid ở phụ nữ mang thai. Không khuyến cáo sử dụng delamanid ở phụ nữ mang thai và phụ nữ đang độ tuổi sinh đẻ không sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu delamanid và các chất chuyển hóa có tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy delamanid và chất chuyển hóa được tiết vào trong sữa mẹ nên có thể xảy ra nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Không cho trẻ bú sữa mẹ nếu người mẹ đang điều trị bằng delamanid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi sử dụng delamanid với các thuốc khác trong phác đồ điều trị, các ADR hay gặp là buồn nôn (32,9%), nôn (29,9%), đau đầu (27,6%), mắt ngủ (27,3%), chóng mặt (22,4%), ù tai (16,5%), giảm

kali huyết (16,2%), viêm dạ dày (15,0%), chán ăn (13,1%), suy nhược (11,3%).

Rất thường gặp

Toàn thân: suy nhược.

TKTW: mắt ngủ, đau đầu, chóng mặt, loạn cảm, run tay.

Tim mạch: khoảng QT kéo dài, đánh trống ngực.

Huyết học: tăng bạch cầu lưới.

Chuyển hóa: hạ kali huyết, tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: chán ăn, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, đau cơ.

Tai và tiền đình: ù tai.

Hô hấp: ho ra máu.

Thường gặp

Toàn thân: sốt, mệt mỏi, phù ngoại vi.

Huyết học: thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng cortisol huyết.

Chuyển hóa: tăng triglycerid.

Tinh thần: rối loạn tâm thần, kích động, lo lắng, rối loạn lo âu, trầm cảm, tâm trạng buồn chán, bồn chồn.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi, ngủ li bì, giảm mê.

Mắt: khô mắt, sợ ánh sáng.

Tai: đau tai.

Tim mạch: tăng huyết áp, tụt huyết áp, tụ máu, nóng bẹn.

Hô hấp: khó thở, ho, đau họng, ngứa họng, chảy nước mũi, đau ngực, tức ngực.

Tiêu hóa: viêm dạ dày, táo bón, đau bụng, đau vùng hạ vị, chán ăn, đầy bụng.

Da và tổ chức dưới da: viêm da, mày đay, ngứa, phát ban, trứng cá, tăng tiết mồ hôi.

Cơ - xương - khớp: yếu cơ, đau mỏi cơ xương, đau mạn sườn, đau các chi, u xương.

Thận - tiết niệu: đái máu.

Ít gặp

Toàn thân: cảm giác nóng bức.

Nhiễm trùng: Herpes zoster, nấm Candida họng, nấm da.

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thời gian hoạt hóa prothrombin kéo dài, tăng Gamma-glutamyltransferase, giảm cortisol huyết.

Chuyển hóa: mất nước, giảm calci huyết, giảm cholesterol huyết.

Tinh thần: dễ kích động, hoang tưởng, rối loạn hoảng sợ, trầm cảm, loạn thần, chán nản, rối loạn tâm thần, rối loạn giấc ngủ, tăng ham muốn tình dục.

Thần kinh: hôn mê, rối loạn thăng bằng.

Mắt: viêm kết mạc dị ứng.

Tim mạch: bloc nhĩ thất độ I, ngoại tâm thu thất.

Tiêu hóa: khó nuốt.

Gan mật: rối loạn chức năng gan, tăng transaminase.

Da và tổ chức dưới da: rụng tóc, viêm nang lông, tăng bạch cầu ái toan, ngứa toàn thân, ban đỏ.

Thận - tiết niệu: bí tiểu, tiểu khó, tiểu đêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem phần Thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Delamanid được phối hợp với các thuốc chống lao khác trong phác đồ điều trị bệnh nhân lao đa kháng thuốc. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân phải được giám sát trực tiếp. Uống thuốc cùng với bữa ăn.

Liều dùng

Người lớn: 100 mg/lần, 2 lần/ngày dùng hàng ngày trong 24 tuần.

Trẻ em: Trẻ vị thành niên và trẻ có cân nặng ≥ 50 kg: 100 mg/lần, 2 lần/ngày dùng hàng ngày trong 24 tuần. Trẻ có cân nặng ≥ 30 kg

và < 50 kg: 50 mg/lần, 2 lần/ngày dùng hàng ngày trong 24 tuần. Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em < 30 kg. Người > 65 tuổi: chưa có dữ liệu về sử dụng delamanid ở người > 65 tuổi.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Chưa có dữ liệu về sử dụng delamanid và không khuyến cáo sử dụng ở người suy thận nặng.

Người suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không khuyến cáo sử dụng delamanid ở người suy gan mức độ từ vừa đến nặng.

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên delamanid

Các thuốc cảm ứng CYP3A4: Khi dùng cùng delamanid, rifampicin làm giảm 45% AUC của delamanid, efavirenz không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của delamanid.

Các thuốc kháng HIV: AUC của delamanid bị thay đổi không đáng kể khi dùng delamanid cùng tenofovir và efavirenz nhưng bị tăng nhẹ khi kết hợp với lopinavir/ritonavir.

Ảnh hưởng của delamanid lên các thuốc khác

In vitro: Delamanid không ức chế isozyme CYP450; delamanid và các chất chuyển hóa không ảnh hưởng đến các chất vận chuyển MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ở nồng độ 5 - 20 lần cao hơn C_{max} ở trạng thái bão hòa. Tuy nhiên nồng độ delamanid ở trong đường tiêu hóa có thể cao hơn nhiều lần nồng độ C_{max} nên có thể delamanid vẫn ảnh hưởng đến các chất vận chuyển trên.

Các thuốc chống lao khác: Khi dùng cùng nhau, delamanid không làm ảnh hưởng đến AUC của rifampicin, isoniazid, pyrazinamid, riêng ethambutol bị tăng nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bão hòa lên 25%, chưa rõ có liên quan đến lâm sàng hay không.

Các thuốc kháng HIV: Dược động học của các thuốc kháng HIV (tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir và efavirenz) không bị ảnh hưởng khi dùng phối hợp với delamanid.

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT: Thận trọng khi sử dụng delamanid ở bệnh nhân đang dùng các thuốc gây QT kéo dài (xem phần Thận trọng). Dùng đồng thời moxifloxacin và delamanid ở bệnh nhân lao đa kháng thuốc chưa được nghiên cứu. Moxifloxacin không được khuyến cáo dùng phối hợp với delamanid.

Quá liều và xử trí

Trong các nghiên cứu lâm sàng không phát hiện những trường hợp quá liều. Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị liều delamanid 400 mg/ngày so với dùng 200 mg/ngày có một số ADR tần suất cao hơn như khoảng QT kéo dài tăng theo liều.

Điều trị quá liều bao gồm điều trị triệu chứng và các biện pháp loại bỏ delamanid ra khỏi dạ dày - ruột, thường xuyên đo điện tâm đồ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

DESLORATADIN

Tên chung quốc tế: Desloratadin.

Mã ATC: R06AX27.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ hai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Sirô: 0,5 mg/ml (100 ml, 150 ml, 473 ml).

Viên nén: 5 mg.

Viên nén phân tán trong miệng: 2,5 mg, 5 mg.

Dược lực học

Desloratadin, chất chuyển hóa descarboethoxy có hoạt tính của loratadin, là một thuốc kháng histamin ba vòng thế hệ thứ hai, ít có

tác dụng ức chế TKTW hơn thuốc kháng histamin thế hệ thứ nhất. Thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc thụ thể H₁ ngoại vi, làm giảm kéo dài triệu chứng của dị ứng, như viêm mũi dị ứng, mày đay. Desloratadin có thể dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc chống sung huyết như pseudoephedrin sulfat.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, thuốc có tác dụng trong vòng 1 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 3 giờ, duy trì tác dụng kéo dài tới 24 giờ. Sinh khả dụng của viên nén thông thường và dung dịch uống tương đương nhau. Thức ăn và nước ép bưởi không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc dạng viên nén thông thường và dung dịch uống; nước cũng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng sau khi dùng viên nén phân tán trong miệng. C_{max} và AUC của desloratadin bị tăng ở người suy thận và người có thăm tách máu.

Phân bố: Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của desloratadin là 82 - 87%, của 3-hydroxydesloratadin là 85 - 89%. Tỷ lệ liên kết protein không bị ảnh hưởng ở người bị suy thận.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là 3-hydroxydesloratadin (chưa rõ qua enzym đặc hiệu nào), sau đó thải trừ theo con đường liên hợp với acid glucuronic.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của desloratadin và 3-hydroxydesloratadin là 27 giờ. Khoảng 87% thuốc thải trừ qua nước tiểu và qua phân (dưới dạng chất chuyển hóa) với tỷ lệ tương đương nhau. Desloratadin và 3-hydroxydesloratadin được loại bỏ ít nếu thăm tách máu. AUC và t_{1/2} tăng, độ thanh thải giảm ở người bị suy gan. Nồng độ trong huyết tương và t_{1/2} của desloratadin cũng tăng ở người trên 65 tuổi.

Chỉ định

Giảm triệu chứng dị ứng trong bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm, mày đay, mày đay mạn tính vô căn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với desloratadin hoặc loratadin.

Thận trọng

Quá liều và nhiễm độc (bao gồm cả tử vong) đã được báo cáo ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi dùng các chế phẩm không kê đơn, chứa thuốc kháng histamin, giảm ho, long đờm và chống xung huyết mũi đơn thuần hoặc phối hợp để giảm các triệu chứng của đường hô hấp trên. Cũng chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của thuốc để kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa ở trẻ em dưới 2 tuổi. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng các thuốc không kê đơn (đơn thuần hoặc phối hợp) chứa desloratadin để giảm ho, giảm triệu chứng cảm cúm cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Mặc dù hiếm gặp ngủ gà ở các thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai hơn thế hệ thứ nhất, song vẫn có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân, do đó phải thận trọng đối với những người lái xe hoặc vận hành máy. Uống rượu cũng nên tránh trong khi dùng thuốc.

Đôi khi có những báo cáo về co giật xuất hiện ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng histamin, do đó cũng cần thận trọng khi dùng desloratadin cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Desloratadin thải trừ qua thận dưới dạng chất chuyển hóa còn hoạt tính, do đó cần lưu ý giảm liều trên bệnh nhân suy thận. Tương tự, cũng cần giảm liều desloratadin trên bệnh nhân suy gan.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc để kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng lâu năm hoặc mày đay mạn tính vô căn ở trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Tuy chưa có bằng chứng cho thấy thuốc gây quái thai, nhưng nên tránh dùng kháng histamin trong thời kỳ mang thai.