

tiếp theo liều duy trì là 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần. Sau liều tấn công, một số người bệnh có thể cần dùng liều duy trì 500 mg, cách 8 giờ một lần.

Người bệnh nào cần liều thấp hơn (đau ít, nhẹ cân, đáp ứng cao...) có thể dùng liều tấn công đầu tiên là 500 mg/lần, tiếp theo là liều duy trì 250 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ. Nếu không dùng liều tấn công đầu tiên, phải theo dõi người bệnh dùng diflunisal và đánh giá đáp ứng với điều trị trong 2 - 3 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Điều trị viêm khớp dạng thấp thoái hóa khớp: Khuyến cáo với liều là 500 - 1 000 mg/ngày, chia thành 2 lần, điều chỉnh theo đáp ứng. Liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Nên điều chỉnh liều của diflunisal theo bản chất và mức độ đau của bệnh nhân.

Diflunisal không làm chậm tiến triển của bệnh, cần cân nhắc thêm liệu pháp điều trị cơ bản.

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Liều diflunisal phải giảm khi người bệnh có chức năng thận bị suy giảm. Không nên dùng nếu suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Indomethacin: Không sử dụng đồng thời với diflunisal vì làm tăng nồng độ indomethacin trong huyết tương khoảng 30 - 35%, đồng thời giảm thanh thải indomethacin ở thận và có thể gây chảy máu đường tiêu hóa dẫn đến tử vong.

Aspirin: Điều trị đồng thời với diflunisal gây giảm khoảng 15% nồng độ diflunisal trong huyết tương.

Codein: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng hiệu quả giảm đau hơn khi sử dụng riêng từng thuốc.

Methotrexat: Không điều trị đồng thời với diflunisal, vì các NSAID làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận và gây tăng độc tính.

Cyclosporin: Điều trị đồng thời với NSAID gây độc do cyclosporin, có thể do giảm tổng hợp prostacyclin ở thận. Nên thận trọng và theo dõi chức năng thận khi dùng NSAID với cyclosporin.

Thuốc chống đông dùng theo đường uống: Điều trị đồng thời diflunisal với warfarin hoặc acenocoumarol gây kéo dài thời gian prothrombin, vì diflunisal thay thế cạnh tranh với các coumarin ở vị trí liên kết với protein. Bởi vậy cần theo dõi thời gian prothrombin trong và sau vài ngày, khi điều trị đồng thời diflunisal và các thuốc chống đông dùng theo đường uống. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc chống đông dùng theo đường uống khi dùng kết hợp với diflunisal.

Thuốc kháng acid: Điều trị đồng thời diflunisal với hỗn dịch nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu diflunisal khoảng 40%.

Paracetamol: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng nồng độ của paracetamol trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ diflunisal trong huyết tương không thay đổi.

Các corticosteroid: Sử dụng đồng thời với các NSAID có thể gây tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa, do đó không dùng đồng thời diflunisal với các corticosteroid đường toàn thân.

Probenecid: Nồng độ ổn định trung bình của diflunisal trong huyết tương tăng 65% khi dùng đồng thời với probenecid, chủ yếu là do giảm sự tạo thành phenolic và acyl glucuronid. Tuy nhiên, nồng độ thuốc liên hợp glucuronid và sulfat trong huyết tương tăng do probenecid làm giảm thải trừ diflunisal ở thận.

Benzodiazepin: Nồng độ của oxazepam trong huyết tương có dấu hiệu giảm khi dùng đồng thời với diflunisal.

Thuốc lợi tiểu: Người bệnh dùng thuốc lợi tiểu có thể tăng nguy cơ suy thận thứ phát do diflunisal ức chế prostaglandin làm giảm lưu lượng máu thận.

Thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II: Dùng đồng thời dẫn xuất salicylic với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II có thể làm giảm đáp ứng với các thuốc

hạ đường huyết.

NSAID: Không khuyến cáo phối hợp diflunisal với một NSAID khác do có khả năng làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa mà không hoặc ít tăng hiệu quả điều trị.

Sulindac: Dùng đồng thời diflunisal với sulindac làm giảm 1/3 lần nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của sulindac là sulindac sulfid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng thông khí, tim đập nhanh, ra mồ hôi, ù tai, rối loạn phương hướng, bất tỉnh và hôn mê. Có thể xảy ra giảm lượng nước tiểu và ngừng tim phổi.

Ngộ độc diflunisal có thể gây tử vong. Đã có báo cáo thuốc gây tử vong ở liều 15 g dùng đơn độc và ở liều 7,5 g khi kết hợp với các thuốc khác.

Xử trí: Không có thuốc đặc hiệu giải độc quá liều. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của diflunisal. Không thể áp dụng biện pháp thẩm tách máu vì diflunisal gắn kết nhiều với protein huyết tương.

Cập nhật lần cuối: 2020.

DIGOXIN

Tên chung quốc tế: Digoxin.

Mã ATC: C01AA05

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim, glycosid trợ tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 50 microgam/ml.

Cồn ngọt (elixir): 50 microgam/ml (60 ml).

Viên nén: 62,5 microgam; 125 microgam; 187,5 microgam; 250 microgam; 500 microgam.

Thuốc tiêm: 50 microgam/ml; 100 microgam/ml (lọ 1 ml); 250 microgam/ml (lọ 1 ml, 2 ml).

Dược lực học

Digoxin là một glycosid trợ tim thu được từ dịch chiết lá *Digitalis lanata*, được sử dụng phổ biến hơn digitoxin, hoạt chất cùng nhóm được lý hiện không lưu hành tại Việt Nam.

Các tác dụng của digoxin đều có liên quan đến hoạt tính của thuốc trên "bơm natri" (natri-kali adenosin triphosphatase hay Na⁺-K⁺-ATPase), enzym có vai trò trong vận chuyển tích cực ion qua màng, trao đổi natri trong tế bào với kali ngoài tế bào. Thông qua ức chế Na⁺-K⁺-ATPase, digoxin làm tăng hoạt tính calci nội bào ở cơ tim và hệ thống dẫn truyền, từ đó làm tăng lực co bóp, tăng tính tự động và giảm tốc độ dẫn truyền. Trên hệ thần kinh tự động, thuốc gián tiếp tăng hoạt tính hệ phó giao cảm trên nút xoang nhĩ và nút nhĩ thất. Digoxin làm giảm tái hấp thu catecholamin tại các đầu dây thần kinh, làm tăng tính nhạy cảm của mạch máu với catecholamin nội và ngoại sinh. Digoxin còn làm tăng độ nhạy của thụ thể nhận cảm áp lực, do đó tăng trương lực thần kinh xoang động mạch cảnh và chặn kích thích giao cảm khi có tăng áp lực động mạch. Ở nồng độ cao, digoxin tăng dẫn truyền giao cảm từ hệ thần kinh trung ương đến các dây giao cảm ở tim và ngoại vi; đồng thời làm tăng thất thoát kali nội bào gây tăng nồng độ kali huyết thanh.

Các cơ chế tác dụng trực tiếp và gián tiếp nói trên làm tăng lực và tốc độ co bóp tâm thu của cơ tim (tác dụng *inotropic* dương tính), làm chậm nhịp tim (tác dụng *chronotropic* âm tính), giảm tốc độ dẫn truyền qua nút nhĩ thất và giảm hoạt tính hệ thần kinh giao cảm và hệ renin-angiotensin (tác dụng bất hoạt dẫn truyền thần kinh thể dịch).

Điều trị bằng digoxin giúp làm tăng cung lượng tim và giảm áp lực động mạch phổi, áp lực mao mạch phổi hít và giảm sức cản mạch toàn thân ở bệnh nhân suy tim. Các tác dụng này trên huyết động đi kèm với tăng phân suất tổng máu thất trái và giảm đường kính cuối thì tâm thu và tâm trương. Trên điện tâm đồ, sử dụng digoxin có thể gây kéo dài khoảng PR và giảm độ chênh của đoạn ST. Thuốc có thể gây ra dấu hiệu biến đổi ST-T trên điện tâm đồ khi vận động. Các tác dụng trên điện sinh lý này thường được dự đoán trước và không phải là dấu hiệu của độc tính.

Digoxin giúp cải thiện các triệu chứng của suy tim, tăng dung nạp với gắng sức và giảm tỷ lệ nhập viện khi phối hợp cùng các thuốc ức chế men chuyển và lợi tiểu ở bệnh nhân suy tim, nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong chung. Lợi ích ghi nhận rõ nhất trên nhóm bệnh nhân có phân suất tổng máu $\leq 25\%$, có tăng kích thước tim và phân loại NYHA độ III và IV.

Được động học

Hấp thu: Sử dụng digoxin đường tĩnh mạch, tùy theo tốc độ tiêm truyền, thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng (đáp ứng nhịp thất trong rung nhĩ, tăng co bóp và các biến đổi trên điện tâm đồ) là 5 - 30 phút, với nồng độ đỉnh đạt được sau khi dùng thuốc (t_{max}) từ 1 đến 5 giờ. Với viên nén, thời gian bắt đầu tác dụng là sau 0,5 - 2 giờ, đỉnh hấp thu đạt được từ 2 - 6 giờ sau khi uống. Khi dùng qua đường uống, digoxin hấp thu ở dạ dày và ruột non. Digoxin là cơ chất của glycoprotein P, protein vận chuyển tham gia vào quá trình hấp thu của thuốc. Khi dùng cùng thức ăn, tốc độ hấp thu của digoxin đường uống giảm nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Tuy nhiên, thực phẩm giàu chất xơ có thể làm giảm mức độ hấp thu thuốc. Sinh khả dụng đường uống của digoxin vào khoảng 63% với viên nén và 75% với dung dịch uống.

Phân bố: Pha phân bố đầu tiên của digoxin từ ngăn trung tâm đến ngoại vi kéo dài từ khoảng 6 - 8 giờ. Sau đó, nồng độ digoxin trong huyết thanh giảm chậm, phụ thuộc tốc độ thuốc thải trừ khỏi cơ thể. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng của thuốc lớn (khoảng 510 lít ở người tình nguyện khỏe mạnh), phản ánh mức độ phân bố rộng vào các mô của cơ thể. Nồng độ cao nhất của digoxin được tìm thấy ở tim, gan và thận, với nồng độ ở tim cao trung bình hơn 30 lần nồng độ thuốc trong máu. Mặc dù nồng độ thuốc trong cơ xương thấp hơn nhiều so với cơ tim, lượng thuốc phân bố tại cơ xương chiếm một tỷ lệ đáng kể do khối lượng cơ chiếm khoảng 40% tổng thể trọng. Một lượng nhỏ digoxin có trong huyết tương và khoảng 25% lượng thuốc này gắn với protein. Thuốc có thể đi qua hàng rào nhau thai và có mặt trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Chỉ một lượng nhỏ digoxin trong cơ thể chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa có và không có hoạt tính, với các sản phẩm chuyển hóa chính là dihydrodigoxin và digoxigenin. Chuyển hóa của digoxin không phụ thuộc vào hệ thống cytochrom P450.

Thải trừ: Khoảng 60 - 75% lượng digoxin sử dụng thải trừ qua thận ở dạng nguyên vẹn, qua glycoprotein P ở tế bào ống lượn gần. Tổng lượng thanh thải của digoxin có liên hệ trực tiếp đến chức năng thận, do đó độ thanh thải creatinin được dùng để tính toán tỷ lệ thuốc thải trừ hàng ngày. Trên người khỏe mạnh, thanh thải digoxin tổng và qua thận lần lượt là 193 ± 25 ml/phút và 152 ± 24 ml/phút. Ở một tỷ lệ nhỏ người dùng, digoxin đường uống bị chuyển hóa bởi hệ vi khuẩn ruột thành các sản phẩm dạng khử không có hoạt tính trên tim. Sản phẩm chuyển hóa này lên đến 40% liều dùng và được đào thải qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối của digoxin trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường là từ 30 - 40 giờ. Do đa phần lượng digoxin phân bố đến các mô thay vì lưu hành trong máu, tuần hoàn ngoài cơ thể (tim phổi nhân tạo) không tác động đáng kể đến lượng thải trừ digoxin khỏi cơ thể. Ngoài ra, chỉ khoảng 3% digoxin được lọc khỏi cơ thể sau 5 giờ

thâm phân máu.

Trên các đối tượng đặc biệt:

Với bệnh nhân nhi, trong giai đoạn mới sinh, độ thanh thải qua thận của digoxin giảm và do đó, liều của thuốc cần được hiệu chỉnh phù hợp với mức độ hoàn thiện chức năng thận. Độ thanh thải của digoxin ở 12 tháng tuổi là 88 ± 43 ml/phút/1,73 m², ở 3 tháng tuổi là $65,6 \pm 30$ ml/phút/1,73 m², so với 32 ± 7 ml/phút/1,73 m² ở 1 tuần tuổi. Sau các giai đoạn này, liều cần dùng trẻ em thường có tỷ lệ cao hơn ở người lớn.

Ở người suy thận, nửa đời thải trừ cuối của digoxin kéo dài, có thể lên đến 100 giờ ở bệnh nhân vô niệu. Suy giảm chức năng gan ít tác động đến độ thanh thải digoxin.

Ở người cao tuổi, chức năng thận giảm theo độ tuổi có thể làm giảm tốc độ thanh thải digoxin so với ở người trẻ tuổi, với tốc độ thanh thải digoxin được báo cáo ở người cao tuổi vào khoảng 55 ml/phút/1,73 m². Theo thông tin sản phẩm của Mỹ, người cao tuổi còn có nguy cơ giảm thể tích phân bố digoxin do giảm lượng khối cơ, do đó, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc cho người cao tuổi. Độ thanh thải ở nữ thấp hơn nam giới 12 - 14%, ít có ý nghĩa lâm sàng nhưng có thể cần nhắc khi tính liều.

Chỉ định

Một số thể loạn nhịp trên thất, đặc biệt là cuồng động nhĩ và rung nhĩ mạn tính.

Suy tim mạn tính có rối loạn chức năng tâm thu, suy tim kèm theo rung nhĩ.

Chống chỉ định

Nghẽn tim hoàn toàn ngất quãng hoặc nghẽn nhĩ thất độ 2, đặc biệt với người có tiền sử Stokes-Adams.

Loạn nhịp tim do ngộ độc digitalis.

Loạn nhịp trên thất kèm theo đường dẫn truyền phụ nhĩ thất, như trong hội chứng Wolff-Parkinson-White, trừ khi đã xem xét các đặc điểm điện sinh lý của đường dẫn truyền phụ và các ảnh hưởng có hại có thể xảy ra của digoxin. Chống chỉ định dùng digoxin khi bệnh nhân nghi ngờ hoặc có đường dẫn truyền phụ và không có tiền sử loạn nhịp trên thất trước đó.

Rung thất hoặc nhịp nhanh thất.

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn, trừ trường hợp có đồng thời rung nhĩ và suy tim nhưng cần thận trọng khi sử dụng.

Bệnh viêm màng ngoài tim cơ thắt, trừ trường hợp kiểm soát rung nhĩ hoặc cải thiện rối loạn tâm thu cần thận trọng khi sử dụng.

Quá mẫn với các digitalis khác.

Thận trọng

Digoxin có thể gây nhịp xoang chậm nặng hoặc block xoang nhĩ ở bệnh nhân có tiền sử bệnh lý nút xoang, và có thể làm nặng thêm hoặc block tim hoàn toàn ở bệnh nhân có tiền sử nghẽn nhĩ thất không hoàn toàn. Nếu cần phải sử dụng digoxin trên những bệnh nhân này, cần xem xét cây máy tạo nhịp trước khi dùng thuốc.

Dấu hiệu ngộ độc của digoxin trên tim (xem phần Quá liều và xử trí) rất khó phân biệt với các triệu chứng của bệnh lý suy tim chưa được kiểm soát dẫn đến xử trí hoàn toàn trái ngược (bệnh nhân có thể cần được tiếp tục dùng hoặc tăng liều thuốc nếu chưa kiểm soát bệnh suy tim, trong khi cần phải ngừng thuốc hoặc điều chỉnh giảm liều nếu có ngộ độc digoxin). Do đó, căn nguyên của các triệu chứng trên tim cần được xác định rõ, nếu có nghi ngờ cần đo nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cấp, do có thể làm tăng nhu cầu oxy cơ tim không cần thiết và thiếu máu cục bộ, có thể tăng nguy cơ tử vong. Cần lưu ý đến khả năng loạn nhịp tim ở những bệnh nhân có thể bị hạ kali huyết sau nhồi máu cơ tim và có thể chưa ổn định về huyết động.

Tránh điều trị digoxin ở bệnh nhân suy tim đi kèm bệnh cơ tim do thâm nhiễm amyloid. Tuy nhiên, nếu điều trị thay thế không thích hợp, digoxin có thể được sử dụng để kiểm soát nhịp thất ở những bệnh nhân mắc bệnh cơ tim do thâm nhiễm amyloid và rung nhĩ.

Tránh dùng thuốc cho bệnh nhân có viêm cơ tim do digoxin có thể gây co mạch.

Người mắc bệnh tim beri-beri có thể không có đáp ứng đầy đủ với digoxin nếu có tình trạng thiếu hụt thiamin mắc kèm không được điều trị.

Digoxin có thể cải thiện khả năng dung nạp với gắng sức ở bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu thất trái và nhịp xoang bình thường. Điều này có thể có hoặc không cải thiện tình trạng huyết động. Tuy nhiên, lợi ích của digoxin trên bệnh nhân có loạn nhịp trên thất chủ yếu là khi nghỉ ngơi, không rõ ảnh hưởng đến vận động. Bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, có hoặc không đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển, việc ngừng dùng digoxin có thể gây các rối loạn trên lâm sàng.

Bệnh nhân có bệnh lý đường hô hấp nặng có thể tăng nhạy cảm cơ tim với các glycosid trợ tim.

Các rối loạn điện giải hoặc chuyển hóa làm tăng nguy cơ ngộ độc digitalis, gồm có: tăng hoặc hạ kali huyết, hạ magesi huyết, tăng hoặc hạ calci huyết, thiếu oxy huyết. Do đó, cần theo dõi nồng độ điện giải khi dùng thuốc.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp, liều khởi đầu và duy trì nên được giảm trên bệnh nhân có suy giáp. Có thể có tình trạng kháng digoxin tương đối ở bệnh nhân cường giáp và do đó, có thể phải tăng liều của thuốc. Trong giai đoạn điều trị nhiễm độc giáp, nên giảm liều digoxin cho đến khi kiểm soát được tình trạng nhiễm độc giáp.

Bệnh nhân có hội chứng giảm hấp thu hoặc phẫu thuật cắt đường tiêu hóa có thể cần dùng liều digoxin cao hơn.

Nhiều bệnh nhân suy tim sung huyết mạn tính có được lợi ích khi dùng digoxin trong một thời gian ngắn, một số bệnh nhân không cho thấy cải thiện huyết động rõ rệt và ổn định lâu dài. Do đó, cần đánh giá đáp ứng của từng bệnh nhân khi tiếp tục điều trị dài ngày với digoxin.

Thực hiện chuyên nhịp tim bằng sốc điện trực tiếp làm tăng mạnh nguy cơ gây loạn nhịp nguy hiểm khi dùng thuốc và nguy cơ này tỷ lệ với mức điện thế được dùng. Nên ngừng digoxin trong 24 giờ trước khi làm thủ thuật và cân nhắc trì hoãn chuyển nhịp tim khi không khẩn cấp; hoặc sử dụng điện thế thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu độc tính. Chuyển nhịp tim bằng sốc điện trực tiếp không thích hợp trong điều trị loạn nhịp do glycosid tim gây ra.

Thời kỳ mang thai

Không chống chỉ định dùng digoxin cho phụ nữ mang thai, mặc dù khó dự đoán về liều hơn so với ở người không mang thai. Trong thời kỳ mang thai, có thể cần hiệu chỉnh liều do tăng thể tích huyết tương, giảm khả năng gắn với protein và tăng thải trừ qua thận ở phụ nữ mang thai. Cân nhắc lợi ích và nguy cơ tiềm tàng của việc sử dụng thuốc trước khi kê đơn thuốc này trong thời kỳ mang thai, chỉ kê đơn khi thật sự cần thiết.

Nhiều phơi nhiễm với thuốc trong thai kỳ chưa ghi nhận các tác dụng bất lợi rõ rệt trên bào thai và trẻ sơ sinh ở người mẹ có nồng độ digoxin huyết thanh ở ngưỡng bình thường. Mặc dù digoxin được cho là có tác dụng trực tiếp đến cơ trơn tử cung, có thể gây sinh non tương đối và nhẹ cân, chưa thể loại trừ vai trò của thuốc với bệnh tim tiềm ẩn. Digoxin dùng cho người mẹ đã được sử dụng thành công trong điều trị nhịp nhanh và suy tim sung huyết ở thai nhi. Các tác dụng phụ lên thai nhi đã được báo cáo ở những bà mẹ có ngộ độc digitalis.

Không có thông tin về ảnh hưởng của digoxin đối với khả năng sinh sản ở người cũng như khả năng gây dị tật thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Digoxin được bài tiết vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ (tỷ lệ thuốc trong sữa so với huyết tương là 0,6 - 0,9), không có ý nghĩa trên lâm sàng và không có chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhìn chung, các ADR của digoxin phụ thuộc vào liều dùng.

Rất thường gặp

Điện giải, chuyển hóa: hạ magesi huyết.

Thường gặp

Thần kinh: rối loạn hệ thần kinh, chóng mặt, rối loạn thị giác, giảm phân biệt màu sắc.

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

Máu và hệ tạo máu: giảm bạch cầu ái toan (ura eosin).

Da: ban da, dạng mảy đay hoặc dạng vảy có thể kèm theo tăng bạch cầu ái toan rõ rệt.

Điện giải, chuyển hóa: hạ kali huyết.

Tim: loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, bất thường điện tim (kéo dài khoảng PR, thay đổi sóng T và đoạn ST), thiếu máu cục bộ, nghẽn xoang nhĩ, nhịp chậm xoang, co mạch.

Ít gặp

Thần kinh: trầm cảm.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa.

Rất hiếm gặp

Tim: loạn nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh nhĩ (có hoặc không có nghẽn), nhịp nhanh trên thất (loạn nhịp nút), loạn nhịp thất, ngoại tâm thu thất, giảm độ chênh đoạn ST trên điện tâm đồ.

Máu: giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: giảm khẩu vị, thiếu máu ruột cục bộ, hoại tử đường tiêu hóa.

Toàn thân: khó chịu, suy nhược, mệt mỏi.

Thần kinh: rối loạn ý thức, đau đầu, động kinh, đau dây thần kinh sinh ba, lo âu.

Tâm thần: rối loạn tâm thần, thờ ơ, ảo giác, mê sảng.

Nội tiết: vú to ở nam giới (có thể xảy ra khi dùng kéo dài).

Da: ban da dát sần. Các trường hợp hiếm gặp có ban đỏ, ngứa, ban dát sần và hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các hợp chất digitalis.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, độc tính của digoxin phụ thuộc liều, thường xảy ra khi nồng độ thuốc trong máu cao hơn nồng độ điều trị. Do đó ADR ít khi xảy ra khi dùng đúng liều và nồng độ thuốc trong máu trong khoảng điều trị.

Độc tính trên tim và các dấu hiệu của ngộ độc: xem phần "Quá liều và xử trí".

Bất thường về nội tiết trong điều trị dài ngày như vú to ở nam giới có thể hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Chủ yếu sử dụng đường uống. Đường tiêm chỉ khuyến cáo khi cần đưa liều digitalis nhanh cho cấp cứu hoặc bệnh nhân không thể uống được. Ưu tiên tiêm tĩnh mạch do tính kích ứng mạnh của digoxin gây đau khi tiêm bắp. Nếu bắt buộc phải tiêm bắp, cần tiêm bắp sâu và xoa bóp vùng cơ sau tiêm. Không dùng quá 500 microgam (2 ml) digoxin với người lớn và 200 microgam (2 ml) với trẻ em tại một vị trí tiêm.

Cần tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 10 - 20 phút để tránh nguy cơ gây co mạch toàn thân

và mạch vành. Đối với truyền tĩnh mạch, pha loãng trong dịch truyền glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ không quá 62,5 microgam/ml, truyền tĩnh mạch ngắt quãng, trong ít nhất 2 giờ. Liều uống hàng ngày nên được dùng sau các bữa sáng (và sau bữa tối nếu chia nhiều lần dùng). Khi chuyển từ đường tĩnh mạch sang đường uống, cần tăng liều lên 20 - 33% để đảm bảo nồng độ thuốc trong huyết tương; liều dung dịch uống thường tương đương với viên nén. Các liều đường uống dưới đây nếu không có chú thích cụ thể là liều tính cho viên nén hoặc dung dịch đường uống cho trẻ nhỏ. Chú ý viên nén uống chỉ có chỉ định cho trẻ từ 5 tuổi trở lên.

Liều dùng

Do digoxin có khoảng điều trị hẹp, khi lựa chọn chế độ liều của digoxin, cần xem xét các yếu tố có ảnh hưởng quan trọng đến nồng độ thuốc, gồm có thể trọng (lý tưởng là tính theo thể trọng khô - Lean body weight), tuổi, chức năng thận và các thuốc dùng kèm. Có thể chọn chế độ dùng gồm liều nạp tiếp nối bằng liều duy trì hoặc bắt đầu ngay bằng liều duy trì.

Trong các trường hợp cấp cứu, cần nhanh chóng đạt được nồng độ điều trị, chế độ dùng có liều nạp được khuyến dùng. Ở người đã dùng glycosid trợ tim trong vòng 2 tuần trước đó, có thể cần giảm liều digoxin và không khuyến cáo dùng liều nạp đường tĩnh mạch. Liều dùng được khuyến cáo dưới đây chỉ là cơ sở ban đầu, cần hiệu chỉnh theo đáp ứng và khả năng dung nạp của người bệnh. Liều nạp (liều tấn công - digitalis nhanh): Tổng liều trong 24 giờ được khuyến cáo theo từng độ tuổi như sau:

Trẻ sơ sinh thiếu tháng: 15 - 25 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 20 - 30 microgam/kg đường uống.

Trẻ sơ sinh đủ tháng: 20 - 30 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 25 - 35 microgam/kg đường uống.

Trẻ em 1 - dưới 24 tháng tuổi: 30 - 50 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 35 - 60 microgam/kg đường uống.

Trẻ em 2 - dưới 5 tuổi: 25 - 35 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 30 - 45 microgam/kg đường uống.

Trẻ em 5 - dưới 10 tuổi: 15 - 30 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 20 - 45 microgam/kg đường uống.

Người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi: 8 - 12 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 10 - 15 microgam/kg đường uống.

Đầu tiên dùng một nửa tổng liều nạp trong 24 giờ, sau đó dùng thêm hai lần, mỗi lần là 1/4 tổng liều, cách nhau mỗi 6 - 8 giờ.

Trước mỗi lần dùng tiếp theo, cần đánh giá đáp ứng của bệnh nhân để hiệu chỉnh liều phù hợp.

Chế độ liều nạp chậm hơn (như với trường hợp suy tim nhẹ) cũng có thể được áp dụng cho người lớn và trẻ trên 10 tuổi với liều uống 250 - 750 microgam/ngày trong vòng 1 tuần trước khi chuyển sang liều duy trì.

Liều duy trì: Liều khởi đầu duy trì hàng ngày được khuyến cáo theo từng độ tuổi như sau:

Trẻ sơ sinh thiếu tháng: 1,9 - 3,1 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 4,7 - 7,8 microgam/kg đường uống, chia 2 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh đủ tháng: 3,0 - 4,5 microgam/kg đường tĩnh mạch, hoặc 7,5 - 11,3 microgam/kg đường uống, chia 2 lần/ngày.

Trẻ em 1 - dưới 24 tháng tuổi: 4,5 - 7,5 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 11,3 - 18,8 microgam/kg đường uống, chia 2 lần/ngày.

Trẻ em 2 - dưới 5 tuổi: 3,8 - 5,3 microgam/kg đường tĩnh mạch, hoặc 9,4 - 13,1 microgam/kg đường uống, chia 2 lần/ngày.

Trẻ em 5 - dưới 10 tuổi: 2,3 - 4,5 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 5,6 - 11,3 microgam/kg đường uống, chia 2 lần/ngày.

Người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi: 2,4 - 3,6 microgam/kg đường tĩnh mạch hoặc 3,0 - 4,5 microgam/kg đường uống, 1 lần/ngày.

Hiệu chỉnh liều mỗi 2 tuần dựa trên đáp ứng lâm sàng, nồng độ thuốc trong huyết thanh và độc tính.

Cũng có thể tính liều duy trì cho bệnh nhân theo công thức sau nếu bệnh nhân có dùng liều nạp:

Liều duy trì = liều nạp × (% thải trừ hàng ngày/100).

Trong đó:

Giá trị liều nạp là tổng liều nạp thực tế mà bệnh nhân đã sử dụng trong 24 giờ trước đó.

Giá trị % thải trừ hàng ngày = $14 + Cl_{cr}/5$; trong đó Cl_{cr} (ml/phút) là độ thanh thải creatinin hiệu chuẩn cho 70 kg cân nặng hoặc 1,73 m² bề mặt cơ thể, tính bằng công thức:

$$Cl_{cr \text{ nam}} = (140 - \text{tuổi}) / \text{Nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl)}$$

$$= (140 - \text{tuổi}) \times 88,4 / \text{Nồng độ creatinin huyết tương (micromol/lit)}$$

Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận và cân nặng lý tưởng

Liều duy trì cần được được tính dựa trên chức năng thận, hiệu chỉnh theo thể trọng khô, có trong các bảng sau:

+ *Người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi:* liều duy trì dùng 1 lần/ngày.

Cl_{cr}^*	Liều đường tĩnh mạch (liều tương đương cho viên nén) theo thể trọng khô (kg)							Số ngày đạt TTCB**
	40	50	60	70	80	90	100	
10	64 (62,5)	80 (125)	96 (125)	112 (187,5)	128 (187,5)	144 (187,5)	160 (250)	19
20	72 (125)	90 (125)	108 (125)	126 (187,5)	144 (187,5)	162 (250)	180 (250)	16
30	80 (125)	100 (125)	120 (187,5)	140 (187,5)	160 (250)	180 (250)	200 (312,5)	14
40	88 (125)	110 (187,5)	132 (187,5)	154 (250)	176 (250)	198 (312,5)	220 (312,5)	13
50	96 (125)	120 (187,5)	144 (187,5)	168 (250)	192 (250)	216 (312,5)	240 (312,5)	12
60	104 (125)	130 (187,5)	156 (250)	182 (250)	208 (312,5)	234 (312,5)	260 (375)	11
70	112 (187,5)	140 (187,5)	168 (250)	196 (250)	224 (312,5)	252 (375)	280 (375)	10
80	120 (187,5)	150 (187,5)	180 (250)	210 (312,5)	240 (312,5)	270 (375)	300 (437,5)	9
90	128 (187,5)	160 (250)	192 (250)	224 (312,5)	256 (375)	288 (437,5)	320 (437,5)	8
100	136 (187,5)	170 (250)	204 (312,5)	238 (312,5)	272 (375)	306 (437,5)	340 (500)	7

Chú thích: * độ thanh thải creatinin được hiệu chuẩn cho 70 kg cân nặng hoặc 1,73 m² bề mặt cơ thể (ml/phút);

** trạng thái cân bằng, nếu không dùng liều nạp.

+ Trẻ em < 10 tuổi: liều duy trì dùng 2 lần/ngày.

Cl _{cr} *	Liều đường tĩnh mạch (liều tương đương cho viên nén cho trẻ từ 5 - 10 tuổi) theo thể trọng khô (kg)							Số ngày đạt TTCB***
	5	10	20	30	40	50	60	
10	8	16	32	48 (62,5)	64 (62,5**)	80 (125)	96 (125)	19
20	9	18	36 (62,5)	54 (62,5)	72 (125)	90 (125)	108 (125)	16
30	10	20	40 (62,5)	60 (62,5**)	80 (125)	100 (125)	120 (187,5)	14
40	11	22	44 (62,5)	66 (62,5**)	88 (125)	110 (187,5)	132 (187,5)	13
50	12	24	48 (62,5)	72 (62,5**)	96 (125)	120 (187,5)	144 (187,5)	12
60	13	26	52 (62,5)	78 (125)	104 (125)	130 (187,5)	156 (250)	11
70	14	28	56 (62,5)	84 (125)	112 (187,5)	140 (187,5)	168 (250)	10
80	15	30	60 (62,5**)	90 (125)	120 (187,5)	150 (187,5)	180 (250)	9
90	16	32	64 (62,5**)	96 (125)	128 (187,5)	160 (250)	192 (250)	8
100	17	34	68 (62,5**)	102 (125)	136 (187,5)	170 (250)	204 (312,5)	7

Chú thích: *độ thanh thải creatinin hiệu chuẩn ở bệnh nhi, có thể dùng công thức Schwartz hiệu chỉnh cho mức lọc cầu thận (GFR):

$$GFR \text{ (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = (k \times \text{chiều cao (cm)}) / \text{Nồng độ creatinin huyết tương (mg/dl)}$$

Trong đó, hệ số k thay đổi tùy đối tượng: trẻ sơ sinh thiếu tháng là 0,33, đủ tháng là 0,45. Trẻ em và bé gái 12 - 18 tuổi k = 0,55, bé trai 12 - 18 tuổi k = 0,7; **theo dõi nồng độ sau liều khởi đầu và tăng liều nếu cần; ***trạng thái cân bằng, nếu không dùng liều nạp.

Giám liều ở người cao tuổi: Do chức năng thận ở người cao tuổi thường suy giảm, cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân để có điều chỉnh phù hợp. Liều thấp hơn (125 microgam/ngày hoặc dùng cách ngày) được khuyến cáo cho bệnh nhân suy tim trên 70 tuổi.

Chỉnh liều khi dùng đồng thời với một số thuốc: Giảm một nửa liều của digoxin khi dùng đồng thời với amiodaron, dronedaron và quinin.

Chỉnh liều trong lọc máu: Bệnh nhân lọc máu cần được sử dụng chế độ liều như với bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút). Do các glycosid trợ tim có khả năng gắn tốt ở mô, do đó không cần đưa thêm liều sau khi lọc máu.

Trường hợp cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương:

Việc theo dõi nồng độ thuốc không cần thực hiện với những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng tốt với liều thông thường và không có dấu hiệu hoặc triệu chứng ngộ độc.

Định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương thực sự cần thiết nếu nghi ngờ có tuân thủ kém, đáp ứng kém hay suy giảm đáp ứng không rõ lý do, chức năng thận dao động, khi chưa biết bệnh nhân đã dùng glycosid trợ tim trước đó hay chưa, nghi ngờ có tương tác thuốc và để khẳng định độc tính trên lâm sàng. Không nên chỉ căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết tương mà cần xem xét đồng thời với các dữ liệu khác trên lâm sàng của bệnh nhân. Điều này đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán ngộ độc digoxin vì các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc có thể khó phân biệt với bệnh lý nền và có thể xảy ra ngay cả trong giới hạn điều trị thông thường. Một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với digoxin và do đó việc biện giải kết quả định lượng digoxin cần xét đến các đặc điểm bao gồm chức năng thận, tuổi, bệnh lý tuyến giáp, sự tuân thủ của bệnh nhân, tương tác thuốc và rối loạn điện giải. Vai trò của định lượng nồng độ digoxin huyết tương trong chẩn đoán độc tính ở trẻ em là chưa rõ ràng.

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương:

Digoxin là thuốc có khoảng điều trị hẹp. Mẫu máu cho định lượng digoxin nên được lấy ở thời điểm ít nhất 6 giờ sau lần đưa thuốc trước đó (thường từ 8 - 12 giờ và tốt nhất là ngay trước khi dùng liều kế tiếp).

Nồng độ điều trị của digoxin trong huyết tương ở người lớn thường là 0,5 - 2 nanogam/ml. Nồng độ trong huyết tương từ 0,5 - 0,9 nanogam/ml được cho là phù hợp để điều trị suy tim ở người lớn nhưng dữ liệu còn hạn chế.

Độc tính trên người trưởng thành thường liên quan đến nồng độ digoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn 2 nanogam/ml; tuy nhiên, độc tính cũng có thể xảy ra với nồng độ thấp hơn.

Ngưỡng nồng độ điều trị hoặc gây độc với mỗi bệnh nhân là khác nhau tùy thuộc vào nhiều yếu tố như cân bằng điện giải, cân bằng acid - base, các thuốc dùng đồng thời, tình trạng tuyến giáp hay các bệnh mắc kèm khác. Nồng độ thuốc nên được biện giải đồng thời với đặc điểm lâm sàng tổng thể của bệnh nhân. Không sử dụng giá trị định lượng nồng độ digoxin như một cơ sở duy nhất để hiệu chỉnh liều. Kết quả định lượng có thể ảnh hưởng bởi sự khác nhau về sinh khả dụng của các chế phẩm, sự có mặt của các chất có hoạt tính miễn dịch giống digoxin, ở bệnh nhân suy thận, suy gan, phụ nữ mang thai, trẻ sơ sinh, và khác nhau giữa các cơ sở xét nghiệm.

Tương tác thuốc

Do có khoảng điều trị hẹp, tương tác thuốc tiềm tàng nguy cơ gây ngộ độc digoxin và do đó, cần lưu ý thông tin tương tác của tất cả các thuốc khi dùng đồng thời với thuốc này.

Tránh phối hợp:

Các thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm: Có thể cộng hợp tác dụng ức chế dẫn truyền nhĩ thất, gây nghẽn tim hoàn toàn. Mặc dù phối hợp này có thể hữu ích trong việc kiểm soát nhịp thất ở bệnh nhân rung nhĩ và/hoặc cuồng nhĩ, cần cân nhắc cả thể hóa liều dùng của digoxin.

Các thuốc ảnh hưởng đến cân bằng điện giải: Rối loạn điện giải do thuốc lợi tiểu như acid ethacrynic, furosemid và thiazid (nồng độ kali, magesi và calci huyết) khiến bệnh nhân bị ngộ độc digoxin, gây rối loạn nhịp tim có thể dẫn đến tử vong. Bệnh nhân dùng digoxin đồng thời với thuốc lợi tiểu cần được giám sát và điều chỉnh nồng độ điện giải phù hợp. Các thuốc khác làm tăng thải kali (như amphotericin B, corticosteroid, corticotropin, dinatri edetat, thuốc nhuận tràng, natri polystyren sulfonat) hoặc làm giảm kali ngoại bào (như glucagon, dextrose liều cao, dextrose - insulin

truyền) cũng có thể gây độc trên bệnh nhân dùng digitalis. Muối calci tiêm tĩnh mạch có tác dụng hiệp đồng tăng độc tính digoxin trên tim, dẫn đến nguy cơ rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong (đặc biệt khi calci được truyền nhanh qua đường tĩnh mạch). Nên tránh sử dụng calci qua đường tĩnh mạch ở những bệnh nhân dùng digoxin.

Các thuốc cường giao cảm (dopamin, epinephrin, norepinephrin): có tác dụng tăng nhịp tim trực tiếp (*chronotropic* dương tính) có thể gây loạn nhịp và hạ kali huyết, gây ra hoặc làm trầm trọng thêm rối loạn nhịp tim.

Phối hợp làm tăng tác dụng của digoxin:

Các thuốc gồm amiodaron, canagliflozin, daclatasvir, flipbanserin, flecainid, prazosin, propafenon, quinidin, spironolacton, các kháng sinh macrolid (như erythromycin và clarithromycin), nhóm tetracyclin (và có thể cả các kháng sinh khác), gentamicin, isavuconazol, itraconazol, ivacaftor, quinin, trimethoprim, alprazolam, indomethacin, propanthelin, mirabegron, nefazodon, atorvastatin, ciclosporin, epoprostenol (thoáng qua), chất đối kháng thụ thể vasopresin (tolvaptan và conivaptan), carvedilol, phác đồ chứa darunavir/ritonavir, taleprevir, dronedaron, ranolazin, simeprevir, telmisartan, lapatinib, ticagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoclax và vemurafenib: Cần thận trọng khi sử dụng cùng với digoxin. Theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh để hiệu chỉnh liều.

Sennosid: Có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc digoxin ở bệnh nhân suy tim.

Suxamethonium: Bệnh nhân dùng digoxin dễ bị ảnh hưởng của tăng kali huyết do suxamethonium.

Lapatinib: Dùng cùng với digoxin đường uống làm tăng AUC của digoxin. Cần thận trọng khi phối hợp.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin làm giảm co tiêu động mạch đi qua trung gian angiotensin II, trong khi thuốc chống viêm không steroid làm giảm sự giãn tiêu động mạch đi qua trung gian prostaglandin. Các nhóm thuốc này không làm thay đổi đáng kể dược động học của digoxin, tuy nhiên, có thể thay đổi chức năng thận ở một số bệnh nhân, gián tiếp làm giảm thải trừ dẫn đến tăng nồng độ digoxin.

Các chất chặn kênh calci có thể làm tăng hoặc không đổi nồng độ digoxin trong huyết thanh. Verapamil, felodipin và tiapamil làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh. Nifedipin và diltiazem có thể làm tăng hoặc không ảnh hưởng đến nồng độ digoxin trong huyết thanh trong khi isradipin không gây thay đổi. Thuốc chặn kênh calci cũng có tác dụng làm giảm dẫn truyền nút xoang nhĩ và nhĩ thất, đặc biệt là diltiazem và verapamil.

Thuốc ức chế bơm proton (như omeprazol): Có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương bằng cách ức chế đào thải digoxin thông qua ức chế chuyển hóa ở đường tiêu hóa. Ảnh hưởng tương tự đã được báo cáo với pantoprazol và rabeprazol ở mức độ thấp hơn.

Các thuốc chống loạn nhịp: Mặc dù quinidin, procainamid, disopyramid, phenytoin, propranolol và lidocain phối hợp cùng digoxin có hiệu quả trong điều trị loạn nhịp và dùng đơn độc trong điều trị loạn nhịp do glycosid tim, những thuốc chống loạn nhịp này có thể có tác dụng *inotropic* âm tính với liều lượng thường dùng (propranolol) hoặc liều cao hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân bị ngộ độc glycosid trợ tim. Bên cạnh cơ chế dược động học, các thuốc chống loạn nhịp như dronedaron và quinidin cũng có thể tăng tác dụng trên điện tim khi dùng đồng thời với digoxin. Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc glycosid tim, đồng thời đánh giá chức năng tuyến giáp. Nếu ngừng sử dụng các thuốc chống loạn nhịp khác ở bệnh nhân đã ổn định khi điều trị đồng thời với digoxin, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu giảm đáp ứng

với digoxin và điều chỉnh liều lượng glycosid tim nếu cần. Các nghiên cứu lâm sàng cũng ghi nhận biến cố loạn nhịp tăng lên ở những bệnh nhân dùng đồng thời sotalol và digoxin so với khi chỉ dùng một trong hai thuốc. Khuyến cáo cá thể hóa liều dùng của digoxin khi dùng đồng thời với sotalol.

Phối hợp làm giảm tác dụng của digoxin:

Các thuốc kháng acid, một số thuốc nhuận tràng, kaolin - pectin, acarbose, neomycin, penicilamin, rifampicin, một số kháng sinh kim khuẩn, metoclopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol, cholestyramin, phenytoin, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*), bupropion và dinh dưỡng bổ sung đường tiêu hóa có thể làm giảm tác dụng của digoxin. Bupropion và chất chuyển hóa chính làm tăng vận chuyển digoxin qua glycoprotein-P ở tế bào đáy của ống lượn gần, làm tăng bài tiết digoxin ở thận.

Một số tương tác khác:

Succinylcholin đường như làm tăng tác dụng trên dẫn truyền của digoxin và kích thích tâm thất, tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim. Do đó, nên thận trọng khi dùng succinylcholin ở những bệnh nhân dùng digoxin, có thể cần hiệu chỉnh liều của digoxin.

Teriparatid có thể làm tăng tạm thời nồng độ calci huyết thanh, làm tăng nguy cơ của nhiễm độc digoxin.

Có thể cần tăng liều của digoxin khi dùng đồng thời với các thuốc bổ sung hormon tuyến giáp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi quá liều hay ngộ độc digoxin, sẽ xuất hiện ADR của digoxin với tần xuất cao hơn và mức độ nặng hơn, bao gồm các ADR biểu hiện trên tim và ngoài tim.

Ngộ độc digoxin cấp tính hoặc mạn tính, có thể gây ra hầu hết mọi loại rối loạn nhịp tim và nhiều rối loạn nhịp trên cùng một bệnh nhân, bao gồm: nhịp nhanh nhĩ kịch phát với nghẽn nhĩ thất, nhịp bộ nổi nhanh, rung nhĩ chậm, ngoại tâm thu thất, nhịp chậm xoang, nghẽn tim độ 1 đến 3, phân ly nhĩ thất, nhịp nhanh thất, biểu hiện ban đầu có thể có bất thường trên điện tâm đồ như kéo dài khoảng PR. Ngừng tim do ngoại tâm thu hoặc rung thất do nhiễm độc digoxin thường gây tử vong. Ngộ độc digoxin cấp tính khi dùng liều rất cao có thể dẫn đến tăng kali huyết từ nhẹ đến rõ rệt do ức chế (Na⁺-K⁺-ATPase). Biểu hiện độc tính trên tim thường xuất hiện sau 3 - 6 giờ sau khi dùng quá liều, và kéo dài 24 giờ sau đó hoặc lâu hơn.

Biểu hiện ngoài tim thường gặp là các triệu chứng trên tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn và nôn (được báo cáo với tỷ lệ lên đến 80%, một nửa số bệnh nhân có biểu hiện này trước các biểu hiện trên tim). Một số rối loạn khác gồm có chóng mặt, rối loạn thần kinh trung ương, mệt mỏi, khó chịu, suy nhược và rối loạn thị giác.

Ở trẻ em, dấu hiệu ngộ độc xảy ra trong hoặc ngay sau khi dùng quá liều. Rối loạn nhịp cũng là biểu hiện độc tính có thể xảy ra ở trẻ em, đặc biệt là rối loạn dẫn truyền nhĩ thất hoặc nhịp chậm xoang.

Ở trẻ sơ sinh, nhịp chậm xoang hoặc ngừng xoang và/hoặc kéo dài khoảng PR là những dấu hiệu ngộ độc thường gặp. Các biểu hiện ngoài tim thường gặp tương tự như ở người lớn là tiêu hóa, thần kinh trung ương và thị giác. Tuy nhiên, buồn nôn và nôn không thường xuyên ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Bên cạnh các ADR giống như khi dùng ở liều khuyến cáo, một số ADR khác khi trẻ dùng quá liều cũng được báo cáo như: giảm cân ở nhóm tuổi lớn hơn và không phát triển ở trẻ sơ sinh, đau bụng do thiếu máu cục bộ mạc treo, buồn ngủ và rối loạn hành vi bao gồm các biểu hiện loạn thần.

Xử trí: Khi có biểu hiện ngộ độc, cần ngừng sử dụng digoxin và đo nồng độ thuốc trong máu. Bệnh nhân nên được giám sát điện tâm đồ và quản lý các yếu tố có liên quan khác như các bất thường về điện giải, chức năng tuyến giáp và các thuốc dùng kèm.

Than hoạt tính có thể được sử dụng trong trường hợp uống một

lượng lớn digoxin để tránh hấp thu. Hiệu quả thường thấy khi cho bệnh nhân dùng sớm, nhưng cũng có bằng chứng cho thấy uống liều than hoạt lập lại cũng giúp loại bỏ bớt lượng digoxin, do digoxin có chu trình tuần hoàn gan - ruột, đặc biệt trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Liều than hoạt dùng cho người lớn là 20 - 60 g mỗi 4 - 12 giờ. Tương tự, cholestyramin hoặc colestipol cũng có hiệu quả trong giai đoạn ngộ độc sớm. Ở các giai đoạn muộn và ngộ độc nặng, cần xử trí bằng cách cho bệnh nhân sử dụng đoạn kháng thể (Fab) miễn dịch đặc hiệu với digoxin. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng khi ngộ độc digoxin tùy thuộc vào mức độ độc tính. Các độc tính trên tim mức độ nhẹ như chậm nhịp hoặc nhịp chậm thất có nguy cơ rung nhĩ có thể được xử trí bằng ngừng thuốc, điều chỉnh điện giải (ví dụ bổ sung kali nếu có hạ kali huyết) và hiệu chỉnh liều khi tái sử dụng digoxin sau đó. Các trường hợp nặng hơn như loạn nhịp thất, nghẽn nhĩ thất, bên cạnh điều chỉnh kali, magnesi huyết, có thể cân nhắc dùng phenytoin hoặc lidocain. Với bệnh nhân có triệu chứng rối loạn nặng (chậm nhịp xoang nặng, nghẽn nhĩ thất độ 2 - 3,...), atropin sulfat tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp có thể có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2020.

DIHYDROERGOTAMIN

Tên chung quốc tế: Dihydroergotamine.

Mã ATC: N02CA01.

Loại thuốc: Chống đau nửa đầu/ức chế giao cảm alpha không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch xịt mũi định liều (dạng mesylat): 4 mg/ml (0,5 mg/l lần xịt).

Dung dịch tiêm (dạng mesylat): 1 mg/ml.

Dược lực học

Dihydroergotamin là alcaloid bán tổng hợp của nấm cựa gà (dẫn xuất hydro hóa của ergotamin), có tác dụng dược lý phức tạp. Thuốc có ái lực với cả hai thụ thể alpha-adrenergic và thụ thể serotoninergic, do đó vừa có tác dụng kích thích (liều điều trị) vừa ức chế (liều cao).

Thuốc chủ yếu được dùng để trị đau nửa đầu có hoặc không có triệu chứng báo trước. Dihydroergotamin có ái lực cao với các receptor 5-HT_{1D}-alpha, 5-HT_{1D}-beta, noradrenalin alpha_{2A}, alpha_{2B} và alpha cũng như với thụ thể setoronin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}. Thuốc cũng có ái lực cao với thụ thể dopamin D_{2L} và D₃.

Cơ chế của dihydroergotamin trong điều trị đau nửa đầu cấp tính chủ yếu là do tác dụng chủ vận tại thụ thể serotonin 5-HT_{1D} (5-hydroxytryptamin loại 1D). Lúc đầu, thuốc có tác dụng bù lại mức thiếu serotonin trong huyết tương. Sau đó, do kích thích tác dụng của serotonin nên đã chống lại mất trương lực của hệ mạch ngoài sọ, đặc biệt là hệ mạch cảnh đã bị giãn.

Trong giảm huyết áp thể đứng, dihydroergotamin có tác dụng chọn lọc gây co mạch các mạch chứa (tĩnh mạch, tiểu tĩnh mạch) mà hầu như không có tác dụng đến các mạch cản (động mạch, tiểu động mạch). Tăng trương lực tĩnh mạch dẫn tới phân phối lại máu, do vậy sẽ ngăn tích máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống rất thấp, khoảng 1%, do thuốc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị chuyển hóa qua gan lần đầu rất mạnh. Sinh khả dụng dạng tiêm

bắp, tiêm tĩnh mạch là 100%. Sinh khả dụng theo đường xịt mũi là 32%. Thuốc bắt đầu có tác dụng khoảng 30 phút sau khi xịt mũi, khoảng 15 - 30 phút sau khi tiêm bắp và dưới 5 phút sau tiêm tĩnh mạch. Tác dụng chống đau nửa đầu kéo dài khoảng 4 giờ sau khi xịt mũi và khoảng 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Phân bố: Dihydroergotamin liên kết với protein huyết tương khoảng 93%. Thể tích phân bố khoảng 800 lít.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan (96 - 99%). Chất chuyển hóa chính là 8'-beta-hydroxydihydroergotamin có hoạt tính và đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn chất chưa chuyển hóa.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua mật vào phân, dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng dưới 10% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn. Nửa đời thải trừ pha cuối của dạng xịt mũi là khoảng 10 giờ, dạng tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch là khoảng 9 giờ.

Chỉ định

Đau đầu do vận mạch gồm:

Cơn đau nửa đầu (migraine) có hoặc không có triệu chứng báo trước ở người trưởng thành: Dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi cho những bệnh nhân bị cơn đau vừa và nặng mà điều trị bằng các thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương không có hiệu quả.

Cơn đau đầu kiểu cụm (cluster headache).

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với alcaloid nấm cựa gà. Người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ (như đau thắt ngực, tiền sử bị nhồi máu cơ tim, đã từng bị thiếu máu cục bộ thoáng qua), co thắt động mạch vành (ví dụ như đau thắt ngực Prinzmetal), tăng huyết áp không kiểm soát được, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch vành (đặc biệt cơn đau thắt ngực không ổn định), nhiễm khuẩn huyết, suy gan nặng hoặc suy thận nặng, bệnh nhân sau khi phẫu thuật mạch. Chống đau nửa đầu vùng nền não hoặc liệt nửa người.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Chống chỉ định dùng phối hợp với các chất gây co mạch ngoại vi hoặc trung ương hoặc các thuốc ức chế mạnh cytochrom P450 3A4. Không sử dụng cho bệnh nhân điều trị bằng chất chủ vận thụ thể 5-HT₁ (ví dụ sumatriptan) hoặc alcaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin, methysergid) trong 24 giờ trước đó.

Thận trọng

Dihydroergotamin giống như alcaloid nấm cựa gà khác có thể gây co thắt mạch kể cả đau thắt ngực nhưng ít gặp hơn nhiều. Tác dụng này thường liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên có một số người bệnh có thể nhạy cảm với thuốc. Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở người bệnh có yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành (như tăng huyết áp, tăng cholesterol huyết, hút thuốc lá, béo phì, đái tháo đường, tiền sử gia đình có bệnh lý mạch vành, phụ nữ sau mãn kinh sinh lý, nam giới trên 40 tuổi chưa được đánh giá về tim mạch).

Liều khởi đầu cần được sử dụng dưới sự giám sát của nhân viên y tế. Cần định kỳ đánh giá tim mạch cho người bệnh khi phải dùng thuốc kéo dài.

Tăng huyết áp và tăng áp lực động mạch phổi có thể xảy ra với người bệnh có hoặc không có tiền sử tăng huyết áp.

Phản ứng co thắt mạch biểu thị ở co mạch động mạch, sinh ra các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cục bộ mạch ngoại vi (ví dụ đau cơ, mất cảm giác, lạnh đầu chi, xanh nhợt và tím ngón chân, tay), đau thắt ngực hoặc hội chứng bắt thường như thiếu máu cục bộ mạc treo ruột. Vì co thắt mạch kéo dài có thể gây hoại tử hoặc chết, nếu có dấu hiệu và triệu chứng của co mạch phải ngừng tiêm thuốc ngay. Chỉ nên dùng dihydroergotamin cho các loại đau nửa đầu do vận mạch; thuốc không có tác dụng trong các loại đau đầu khác và thuốc không có tính chất giảm đau. Khi dùng thuốc, người bệnh nên báo ngay bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu sau đây: Mất cảm