

giãn mạch (natri nitroprusiat hoặc phentolamin) và chăm sóc để ngăn ngừa tổn thương mô.

Nghiện và lệ thuộc thuốc: Hiện nay chưa có số liệu chứng tỏ có nghiện và lệ thuộc tâm lý với dihydroergotamin. Vì tính chất mạn tính của đau đầu vận mạch, cần khuyến người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo.

Cập nhật lần cuối: 2020

DILTIAZEM HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Diltiazem hydrochloride.

Mã ATC: C08DB01.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci, dẫn chất benzothiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg/ml, 25 mg/5 ml, 50 mg/10 ml, 125 mg/15 ml.

Thuốc truyền tĩnh mạch: 100 mg.

Dược lực học

Diltiazem là một thuốc chẹn kênh calci thuộc dẫn chất benzothiazepin, không có cấu trúc dihydropyridin (nondihydropyridin). Tác dụng dược lý chủ yếu của diltiazem do ức chế dòng ion calci ở ngoài tế bào đi vào qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do "chẹn" kênh calci, diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của cơ tim và cơ trơn mạch máu dẫn đến giãn mạch vành và mạch máu toàn thân, giảm co bóp cơ tim. Trên những bệnh nhân đau thắt ngực thể Prinzmetal (đau thắt ngực do co thắt), tác dụng ức chế sự co thắt mạch vành của diltiazem làm tăng phân bố oxy đến cơ tim. Tác dụng giãn mạch của diltiazem làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và giảm hậu gánh cho tim. Khác với nifedipin, diltiazem ức chế hệ thống dẫn truyền tim, tác dụng chủ yếu vào nút nhĩ thất và một phần vào nút xoang. Do gắn vào kênh calci, diltiazem làm tăng thời kỳ trơ trên nút nhĩ thất, làm chậm dẫn truyền và kéo dài tái cực. Trên bệnh nhân không bị rối loạn chức năng xoang nhĩ, diltiazem hiếm khi gây ra thay đổi có ý nghĩa lâm sàng đối với xoang nhĩ hoặc thời gian hồi phục nút xoang. Trên người bị bệnh xoang nhĩ (ví dụ, hội chứng nút xoang bệnh lý), thuốc có thể làm chậm nhịp tim, kéo dài chu kỳ nút xoang và có thể làm ngừng xoang hoặc blocc xoang nhĩ. Diltiazem ít tác động trên khoảng QT và không ảnh hưởng đến hệ thống dẫn truyền His-Purkinje. Diltiazem thuộc thuốc chống loạn nhịp nhóm IV.

Dược động học

Dược động học của diltiazem hydroclorid biến thiên rất nhiều giữa những người dùng thuốc.

Hấp thu: Sau khi uống viên nén quy ước, khoảng 80% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Do diltiazem bị chuyển hóa bước một qua gan rất mạnh nên chỉ khoảng 40% liều uống vào được vòng tuần hoàn chung dưới dạng thuốc không đổi. Sinh khả dụng đường uống và nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài 120 mg ngày uống 2 lần tương đương với viên nén quy ước 60 mg ngày uống 4 lần. Tuy vậy, khi uống viên nang giải phóng kéo dài, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh dài hơn. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của viên nang giải phóng kéo dài nhưng tốc độ hấp

thu có thể tăng nếu uống thuốc vào bữa ăn có nhiều chất béo. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống viên nén quy ước và 4 - 11 giờ sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài. Ở người lớn khỏe mạnh, sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn diltiazem hydroclorid 10 hoặc 15 mg trong 3 phút, giá trị trung bình nồng độ đỉnh của diltiazem trong huyết tương lần lượt tương ứng là 104 hoặc 492 nanogam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ, giá trị trung bình nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương người lớn khỏe mạnh lần lượt tương ứng là 170 hoặc 270 nanogam/ml và số liệu này trên bệnh nhân cuồng động nhĩ/rung nhĩ là 242 hoặc 470 nanogam/ml. Ở người lớn khỏe mạnh, sau khi truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 10 mg/giờ, nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương trung bình khoảng 160 nanogam/ml. Trên người cao tuổi khỏe mạnh (65 - 77 tuổi) khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, AUC trung bình của diltiazem tăng khoảng 50% so với người trẻ trưởng thành, có thể do thuốc đào thải chậm hơn ở người cao tuổi.

Phân bố: Do diltiazem có tính thân lipid nên thể tích phân bố khá lớn. Thuốc phân bố nhanh và rộng khắp vào các mô trong cơ thể. Ở người lớn khỏe mạnh truyền tĩnh mạch liều 4,8 - 13,2 mg/giờ trong 24 giờ, thể tích phân bố trung bình của diltiazem ở trạng thái ổn định khoảng 360 - 390 lít. Diltiazem gắn với protein huyết tương khoảng 70 - 85% nhưng chỉ có khoảng 30 - 40% gắn với albumin. Diltiazem xâm nhập được vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ: Trên người khỏe mạnh dùng thuốc theo đường uống, nửa đời của diltiazem khoảng 2 - 11 giờ, tuy nhiên nửa đời của các chất chuyển hóa có thể lên tới 20 giờ. Nửa đời có thể tăng nhẹ sau khi dùng đa liều. Trên người lớn khỏe mạnh tiêm tĩnh mạch đơn liều diltiazem trong khoảng từ 10,5 - 21 mg, được động học tỷ lệ thuận với liều dùng, nửa đời xấp xỉ 3,4 giờ và thanh thải toàn phần xấp xỉ 65 lít/giờ. Trên bệnh nhân cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ tiêm tĩnh mạch diltiazem đơn liều 2,5 - 38,5 mg, độ thanh thải toàn phần trung bình khoảng 36 lít/giờ. Trên người lớn khỏe mạnh truyền tĩnh mạch liên tục diltiazem 10 và 15 mg/giờ, nửa đời tăng lên 4,1 - 5 giờ, thanh thải toàn phần giảm xuống tương ứng là 52 - 68 hoặc 48 lít/giờ, được động học không tuyến tính khi truyền tĩnh mạch liên tục. Trên bệnh nhân cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ, nửa đời tăng lên tương ứng 6,8 hoặc 6,9 giờ và thanh thải toàn phần giảm xuống tương ứng 42 hoặc 31 lít/giờ. Nửa đời của thuốc có thể tăng ở người cao tuổi nhưng không đổi hoặc chỉ tăng nhẹ trên bệnh nhân suy thận. Xơ gan làm giảm độ thanh thải biểu kiến của diltiazem và làm kéo dài nửa đời. Diltiazem chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn qua gan thông qua quá trình deacetyl hóa, N-demethyl hoá và O-demethyl hóa thành một vài chất có hoạt tính và ít nhất 5 chất không còn hoạt tính bởi hệ thống cytochrom P450 (CYP), trong đó chủ yếu bởi isoenzym CYP3A4. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng trải qua quá trình liên hợp glucuronid và/hoặc liên hợp sulfat. Sau khi tiêm tĩnh mạch các liều đơn diltiazem, nồng độ các chất chuyển hóa chính deacetyldiltiazem và N-monodesmethyldiltiazem rất thấp hoặc không phát hiện được. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chỉ được phát hiện khi truyền tĩnh mạch liên tục sau 30 phút và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng từ 0,25 - 5 giờ. Khoảng 10 - 35% diltiazem được chuyển hóa thành deacetyldiltiazem, chất có tác dụng giãn mạch vành bằng 25 - 50% so với diltiazem. Khoảng 2 - 4% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Phần lớn thuốc thải trừ dưới dạng đã chuyển hóa qua nước tiểu và qua mật.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng đau thắt ngực (dùng đường uống).

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa (dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác và chỉ dùng đường uống dạng thuốc giải phóng kéo dài).

Nhịp nhanh trên thất (dùng đường tiêm tĩnh mạch) bao gồm chuyển nhanh sang nhịp xoang trong cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất (PSVT) và kiểm soát tạm thời nhịp nhanh thất trong cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ khi không có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với diltiazem.

Hội chứng suy nút xoang (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Blốc nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Sốc tim.

Suy thất trái nặng kèm theo sung huyết phổi.

Porphyrin cấp.

Không nên dùng cho bệnh nhân nhịp nhanh thất, bệnh nhân cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ có đường dẫn truyền phụ (ví dụ kèm hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine).

Chống chỉ định dùng đường uống đối với người bị nhồi máu cơ tim cấp có sung huyết phổi trên hình ảnh X-quang.

Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch diltiazem đồng thời hoặc trong vòng vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Khởi đầu dùng diltiazem đường tiêm tĩnh mạch phải giám sát điện tâm đồ, huyết động và có đầy đủ phương tiện hồi sức sẵn sàng vì diltiazem làm giảm sức cản thành mạch ngoại biên nên có thể gây giảm huyết áp. Tất cả bệnh nhân dùng diltiazem đường tiêm tĩnh mạch phải được theo dõi điện tâm đồ.

Phải thận trọng khi dùng diltiazem cho người bị suy tim sung huyết, nhất là khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta hoặc digoxin vì diltiazem có thể thúc đẩy hoặc làm nặng suy tim. Diltiazem tiêm tĩnh mạch đã được dùng điều trị trên bệnh nhân cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ và đồng thời có suy tim sung huyết mức độ vừa đến nặng, tuy nhiên kinh nghiệm lâm sàng khi dùng thuốc đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân suy chức năng thất vẫn còn hạn chế, vì vậy nhà sản xuất cảnh báo cần sử dụng thận trọng trên những đối tượng này. Phải kiểm tra xem có phù ngoại biên trong quá trình điều trị vì có thể là dấu hiệu của suy chức năng thất trái do thuốc.

Nếu thấy xuất hiện blốc nhĩ thất độ cao ở người có nhịp xoang, phải ngừng ngay diltiazem tiêm tĩnh mạch và sử dụng biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

Lưu ý khả năng ban da do diltiazem có thể tiến triển thành phản ứng da nặng. Hiện chưa có báo cáo về các phản ứng này đối với diltiazem tiêm tĩnh mạch nhưng vẫn phải đề phòng nguy cơ. Phải ngừng dùng thuốc nếu thấy xuất hiện các tác dụng trên da.

Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản trên động vật thí nghiệm, diltiazem có thể bất thường phôi, thai, bất thường cơ xương và giảm cân nặng, giảm tỷ lệ sống ở liều gấp 5 - 10 lần và làm tăng tỷ lệ chết sau sinh ở liều gấp 20 lần so với liều dùng trên người. Hiện chưa có số liệu nghiên cứu trên người mang thai. Do đó, cần tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, trừ khi đã cân nhắc lợi ích cho mẹ cao hơn nguy cơ trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Diltiazem xâm nhập được vào sữa mẹ, không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Diltiazem dung nạp tốt ở liều điều trị. Ít gặp trường hợp phải ngừng thuốc hoặc điều chỉnh liều do gặp các tai biến nghiêm trọng. Khoảng 1% người bệnh phải ngừng thuốc vì các rối loạn tiêu hóa,

phát ban ở da và chậm nhịp tim.

Thường gặp

Da: ngứa, rát bỏng tại nơi tiêm.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chán ăn.

Tim mạch: hạ huyết áp và hạ huyết áp không triệu chứng thường gặp đối với diltiazem tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp

Da: mẩn ngứa, mày đay, nhạy cảm với ánh sáng, viêm da tiếp xúc.

Thần kinh: trầm cảm, rối loạn trí nhớ, dáng đi bất thường, bệnh lý thần kinh, đồ mồ hôi, thay đổi tính khí, run cơ, chóng mặt, căng thẳng, rối loạn suy nghĩ.

Tiêu hóa: tiêu chảy, đau bụng, táo bón, khô miệng, loét tiêu hóa, đầy hơi, khó tiêu.

Tim mạch: hạ huyết áp, đau thắt ngực, loạn nhịp, chậm nhịp tim, rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ, đau ngực, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu, ngừng xoang, suy nút xoang, suy tim, blốc nhĩ thất độ 1, 2 hoặc 3, nghẽn nhánh vào lại, bất thường điện tâm đồ, nhịp nhanh thất, rung thất, giãn mạch.

Hiếm gặp

Da: hồng ban đa dạng, phù Quincke, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phù mạch, rụng lông tóc.

Thần kinh: phản ứng ngoại tháp.

Tim mạch: nhồi máu cơ tim.

Khác: thay đổi các thông số chức năng gan (AST, ALT, LDH, creatin kinase, creatin phosphokinase, phosphatase kiềm, bilirubin), tổn thương tế bào gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra tụt huyết áp, cần có biện pháp xử trí phù hợp (đặt bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg, tăng thể tích huyết tương).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Diltiazem có thể dùng theo đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Viên nén quy ước được uống trước khi ăn và lúc đi ngủ. Các dạng thuốc giải phóng kéo dài được dùng theo hướng dẫn của từng nhà sản xuất, có thể vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày (nhưng cũng có nhà sản xuất khuyến cáo nên uống vào lúc dạ dày rỗng), phải nuốt nguyên viên, không được mờ nang, nhai hay bẻ viên.

Tiêm, truyền tĩnh mạch: Tiêm chậm, phải theo dõi liên tục điện tâm đồ và huyết áp trong quá trình tiêm, truyền. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp, dùng dạng thuốc hàm lượng 5 mg/ml, không cần pha loãng. Khi dùng theo đường truyền tĩnh mạch, pha 25 - 50 - 50 ml diltiazem hydroclorid hàm lượng 5 mg/ml vào 100 - 250 - 500 ml dung dịch tương hợp (natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dextrose 5% và natri clorid 0,45%) để được nồng độ diltiazem hydroclorid cuối cùng tương ứng là 1 - 0,83 - 0,45 mg/ml. Có thể dùng lọ thuốc 100 mg pha thành dung dịch có nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml để truyền tĩnh mạch.

Liều lượng

Cần hiệu chỉnh liều dùng theo khả năng dung nạp và đáp ứng của từng cá thể. Đối với người cao tuổi, cần thận trọng trong lựa chọn liều dùng vì trên những đối tượng này có thể gặp tình trạng suy giảm chức năng gan, thận và/hoặc có bệnh lý tim mạch, bệnh mắc kèm và các thuốc dùng đồng thời.

Điều trị đau thắt ngực: Để điều trị đau thắt ngực Prinzmetal hoặc đau thắt ngực ổn định mạn tính, liều khởi đầu thông thường đối với viên nén quy ước là 30 mg/lần, ngày uống 4 lần. Nhìn chung, liều được tăng từ từ trong từng khoảng 1 đến 2 ngày để đạt được liều cho hiệu quả tối ưu. Khoảng liều trung bình tối ưu của viên nén

diltiazem hydroclorid thường trong khoảng 180 - 360 mg/ngày, chia thành 3 đến 4 liều nhỏ. Người cao tuổi có thể đáp ứng với mức liều thấp hơn. Sau khi đã kiểm soát được cơn đau thắt ngực, giảm dần liều xuống mức thấp nhất có tác dụng. Dạng thuốc giải phóng kéo dài thường khởi đầu với liều 120 mg hoặc 180 mg, dùng 1 lần/ngày. Liều dùng nên cá thể hoá theo đáp ứng. Nếu cần phải tăng liều, nên hiệu chỉnh dần trong vòng 7 - 14 ngày. Một số bệnh nhân có thể đáp ứng với mức liều cao lên tới 360 mg, ngày dùng một lần.

Tăng huyết áp: Khi dùng diltiazem đơn độc để điều trị tăng huyết áp, liều khởi đầu của dạng thuốc giải phóng kéo dài là 60 - 120 mg/lần, ngày dùng 2 lần hoặc 180 - 240 mg, ngày dùng một lần. Điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân. Một số bệnh nhân có thể đáp ứng với mức liều khởi đầu thấp hơn. Đáp ứng hạ áp tối đa đối với liều dùng thường thể hiện trong vòng 14 ngày dùng thuốc. Liều duy trì thường trong khoảng 240 - 360 mg. Nếu không kiểm soát được huyết áp bằng diltiazem đơn độc hoặc khi tăng liều xuất hiện tác dụng không mong muốn, có thể phối hợp thêm một thuốc hạ huyết áp khác, tuy nhiên cần hết sức thận trọng khi thiết lập mức liều của từng thuốc.

Loạn nhịp trên thất:

Nhịp nhanh kịch phát trên thất: Khi không đáp ứng với thủ thuật cường phế vị hoặc adenosin, dùng diltiazem hydroclorid tiêm tĩnh mạch với liều khởi đầu thông thường là 15 - 20 mg (0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu không thấy đáp ứng mong muốn (ví dụ không chuyển về được nhịp xoang) và không thấy hạ áp, 15 phút sau có thể dùng thêm liều thứ hai 20 - 25 mg (0,35 mg/kg). Truyền tĩnh mạch liều duy trì thông thường là 5 - 15 mg/giờ, điều chỉnh liều theo nhịp tim.

Rung nhĩ và cuồng động nhĩ: Tiêm tĩnh mạch diltiazem hydroclorid liều nạp 15 - 20 mg (0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu không thấy đáp ứng thỏa đáng sau liều khởi đầu (không giảm được nhịp thất như mong muốn, 15 phút sau có thể dùng thêm liều thứ hai 20 - 25 mg (0,35 mg/kg)). Để tiếp tục giảm nhịp thất trên những bệnh nhân cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ có đáp ứng với liều khởi đầu, tốc độ và thời gian truyền tĩnh mạch liều duy trì nên được điều chỉnh thận trọng theo khả năng dung nạp (ví dụ giảm huyết áp) và đáp ứng (ví dụ giảm nhịp tim), truyền duy trì có thể lên tới 24 giờ. Khuyến cáo truyền tĩnh mạch liều duy trì nên khởi đầu với tốc độ 10 mg/giờ (với khoảng dao động 5 - 15 mg/giờ). Tính an toàn và hiệu lực của tốc độ truyền duy trì cao hơn 15 mg/giờ, khoảng thời gian truyền dài hơn 24 giờ chưa được thiết lập.

Người suy gan, suy thận: Diltiazem được chuyển hóa chủ yếu qua gan, thải trừ qua nước tiểu và mật. Mặc dù không có khuyến cáo cụ thể hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận, vẫn nên chuẩn liều thận trọng trên đối tượng này, nên khởi đầu với mức liều thấp hơn. Nên sử dụng thận trọng diltiazem cho bệnh nhân suy gan vì đã có báo cáo tổn thương gan cấp do thuốc. Hơn nữa, thanh thải toàn phần và nửa đời của diltiazem dùng theo đường uống tăng trên người xơ gan. Không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều cụ thể trên người suy gan nhưng vẫn nên giảm liều.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh dùng đồng thời diltiazem với các thuốc: Acid fusidic (toàn thân), aprepitant, bosutinib, certinib, cobimetinib, conivaptan, dantrolen, domperidon, fibanserin, ibrutinib, idelalisib, ivabradin, lomitapid, naloxegol, olaparib, pimozid, rifampin, simeprevir, tolvaptan, trabectedin, uripristal.

Tăng tác dụng/độc tính

Diltiazem có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Amifostin, amidaron, apixapan, aripiprazol, atorvastatin, atosiban, avanafil, bosentan, brexpiprazol, bromocriptin, budesonid (toàn thân, tại chỗ), buspiron, cannabis, carbamazepin, chẹn beta, chẹn kênh

calci (dihydropyridin), cilostazol, colchicin, cơ chất của CYP3A4, cyclosporin (toàn thân), dapoxetine, dofetilid, doxorubicin (dạng bào chế quy ước), dronabinon, dronedaron, duloxetine, eletriptan, eliglustat, eplerenol, everolimus, fentanyl, fingolimod, fosaprepitant, fosphenytoin, glycosid tim, halofantrin, hydrocodon, imatinib, ivacaftor, lacosamid, levodopa, lithi, lovastatin, lurasidon, midodrin, muối magesi, nimodipin, nitroprusiat, oxycodon, phenytoin, pimecrolimus, propafenon, quinidin, ranolazin, salicylat, salmeterol, saxagliptin, simvastatin, sonidegib, suvorexant, tacrolimus (toàn thân, tại chỗ), tetrahydrocannabinol, thuốc chống loạn thần (không điển hình), thuốc giãn cơ loại chống khử cực, thuốc làm chậm nhịp tim, thuốc gây hạ huyết áp, vilazodon, vandesin, zopiclon, zuclopethixol.

Các chất có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của diltiazem: Alfuzosin, atorvastatin, bretylium, brimonidid (tại chỗ), các barbiturat, các chất ức chế CYP3A4 (trung bình và mạnh), các chất ức chế P-glycoprotein/ABCB1, các chất ức chế phosphodiesterase 5, chất ức chế protease, các opioid nhóm anilidopiperidin, chẹn kênh calci (dihydropyridin), chẹn thụ thể alpha 1, chống nấm (dẫn chất azol hấp thu toàn thân), cimetidin, clonidin, cyclosporin (toàn thân), dasatinib, diazoxid, dronedaron, fluconazol, fosaprepitant, kháng sinh macrolid, lovastatin, luliconazol, mifepriston, molsidomin, muối magesi, netupitant, nicorandil, nước ép bưởi chùm, obinutuzumab, osimertinib, palbociclib, pentoxifylin, regorafenib, ruxolitinib, simvastatin, stiripentol, tofacitinib.

Giảm tác dụng

Diltiazem có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: Clopidogrel, ifosfamid.

Các chất có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của diltiazem: Amphetamin, bosentan, các barbiturat, carbamazepin, colestipol, các muối calci, các chất cảm ứng CYP3A4 (trung bình và mạnh), các chất cảm ứng P-glycoprotein/ABCB1, dabrafenib, dẫn chất của rifamycin, deferasirox, efavirenz, enzalutamid, methylphenidat, mitotan, nafcilin, osimertinib, phenytoin, rifampin, siltuximab, có St. John, tocilizumab, yohimbin.

Tương kỵ

Diltiazem có tiềm năng tương kỵ với nhiều thuốc bao gồm: Acetazolamid, aciclovir, aminophylin, ampicilin, ampicilin natri phối hợp với sulbactam natri, cefamandol, cefoperazon, diazepam, furosemid, heparin, hydrocortison natri succinat, insulin thường, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin, nafcilin, phenytoin, rifampin và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, bloc tim và suy tim. Có thể xuất hiện giảm dẫn truyền, thay đổi điện tâm đồ (ví dụ, khoảng QT kéo dài, QRS giãn rộng, phong bế bó nhánh phải), loạn nhịp (ví dụ nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh).

Xử trí: Rửa dạ dày và uống than hoạt để giảm khả năng hấp thu diltiazem kết hợp với hỗ trợ chức năng và điều trị triệu chứng. Nếu có biểu hiện chậm nhịp hoặc bloc nhĩ thất độ 2 - 3, nên dùng atropin tiêm tĩnh mạch (0,6 - 1 mg). Nếu chậm nhịp hoặc bloc nhĩ thất không đáp ứng với huy phó giao cảm, có thể dùng isoproterenol nhưng cần thận trọng. Nên kiểm soát bloc nhĩ thất độ 2 - 3 bằng máy tạo nhịp. Dùng các thuốc cường giao cảm (ví dụ isoproterenol, dopamin, dobutamin) và lợi tiểu để điều trị biểu hiện suy tim. Có thể điều trị hạ huyết áp bằng cách truyền dịch và dùng thuốc co mạch (như dopamin, levarterenol bitartrat, norepinephrin). Muối calci cũng có thể hữu ích trong điều trị giảm huyết áp và các rối loạn tim mạch khác, tuy nhiên dùng muối calci để điều trị quá liều diltiazem cho kết quả mâu thuẫn. Khi dùng muối calci tiêm tĩnh

mạch, người bệnh phải được theo dõi dấu hiệu tăng calci huyết và giám sát nồng độ ion calci. Tiêm tĩnh mạch glucagon, natri bicarbonat và/hoặc truyền insulin và glucose cũng được dùng trong điều trị quá liều các thuốc chẹn kênh calci. Diltiazem không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DIMENHYDRINAT

Tên chung quốc tế: Dimenhydrinate.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁, thế hệ thứ nhất.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 50 mg.

Viên nén nhai: 50 mg.

Dung dịch uống: 12,5 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml (1 ml).

Đạn đặt trực tràng: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lực học

Dimenhydrinat là một thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất, thuộc nhóm dẫn xuất ethanolamin, có chứa gần một nửa là diphenhydramin. Thuốc tác dụng bằng cách cạnh tranh với histamin ở thụ thể H₁. Ngoài tác dụng kháng histamin, dimenhydrinat còn có tác dụng ức chế TKTW, kháng cholinergic, chống nôn. Dimenhydrinat được dùng chủ yếu làm thuốc dự phòng (có hiệu quả hơn), chống nôn khi say tàu xe và chống chóng mặt. Cơ chế của các tác dụng này chưa biết chính xác, nhưng tác dụng chống nôn có thể liên quan tới dimenhydrinat làm giảm kích thích tiền đình, tác động đến ốc tai và khi dùng liều cao, tác động tới các ống bán khuyên của tai trong. Tác dụng chống nôn có thể do tác động lên vùng nhận cảm hóa học (chemoreceptive trigger zone). Một số nghiên cứu cho rằng dimenhydrinat ức chế acetylcholin là cơ chế tác dụng chính, vì kích thích cholinergic ở hệ thống tiền đình và lưới có thể là nguyên nhân gây buồn nôn và nôn do say tàu xe. Tác dụng ức chế hệ TKTW thường giảm sau một vài ngày điều trị và hiệu quả chống nôn có thể giảm phần nào sau khi dùng kéo dài. Dimenhydrinat tuy là một kháng histamin nhưng chưa được đánh giá về tác dụng chống dị ứng.

Dược động học

Hấp thu: Dimenhydrinat hấp thu tốt sau khi uống hoặc tiêm. Tác dụng chống nôn thường bắt đầu ngay sau tiêm tĩnh mạch, trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, 30 - 45 phút sau khi đặt trực tràng và 20 - 30 phút sau tiêm bắp. Thời gian tác dụng từ 3 - 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố: Giống như các thuốc kháng histamin khác, thuốc có thể được phân bố rộng rãi vào các tổ chức trong cơ thể, qua được nhau thai, một lượng nhỏ được phân bố vào sữa.

Chuyển hóa, thải trừ: Thuốc bị chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Phòng và điều trị triệu chứng buồn nôn, nôn, chóng mặt khi say tàu xe.

Điều trị triệu chứng nôn và chóng mặt trong bệnh Ménière và các rối loạn tiền đình khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dimenhydrinat hoặc các thành phần của nó (diphenhydramin, 8-clorotheophylin).

Trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Cần báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì dimenhydrinat có tác dụng gây buồn ngủ nên làm giảm sự tỉnh táo.

Tránh dùng thuốc cùng rượu hoặc các thuốc ức chế TKTW khác vì làm tăng tác dụng buồn ngủ.

Phải dùng thận trọng ở người mắc những bệnh có thể bị nặng lên do tác dụng kháng cholinergic (như phì đại tuyến tiền liệt, hẹp môn vị - tá tràng, tắc cổ bàng quang (bí tiểu), glôcôm góc hẹp, hen phế quản, loạn nhịp tim) hoặc dùng cho người bị động kinh vì có thể gây co giật.

Thuốc có thể che lấp các triệu chứng độc đối với thính giác, do đó phải thận trọng ở những người bệnh có dùng các thuốc đặc biệt có độc tính đối với thính giác và phải theo dõi chặt chẽ khi dùng cùng với dimenhydrinat.

Cần thận trọng dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ bị hạ huyết áp thể đứng, chóng mặt và buồn nôn.

Tác dụng chống nôn của dimenhydrinat có thể gây trở ngại cho chẩn đoán viêm ruột thừa và che đậy các dấu hiệu nhiễm độc khi dùng quá liều các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng dimenhydrinat ở phụ nữ mang thai. Một số nghiên cứu lâm sàng cho biết dùng dimenhydrinat ở một số người mang thai không thấy có sự tăng nguy cơ bất thường đối với thai trong bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật không thấy dimenhydrinat gây tác hại cho thai. Tuy nhiên, chỉ nên dùng dimenhydrinat trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng histamin thế hệ 1 có thể ức chế tiết sữa do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Một lượng nhỏ dimenhydrinat được phân bố vào sữa mẹ, có nguy cơ gây tác dụng có hại cho con. Vì vậy phải ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc nếu dùng dimenhydrinat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Buồn ngủ là ADR hay gặp nhất của dimenhydrinat. Một số ADR của dimenhydrinat có liên quan đến tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Thường gặp

TKTW: buồn ngủ, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, mất phối hợp vận động.

Nhìn mờ, khô miệng và đường hô hấp, ù tai.

Ít gặp

Tiêu hóa: chán ăn, táo bón hoặc ỉa chảy.

Tiết niệu: bí đái, khó tiểu tiện.

Tim mạch: đánh trống ngực (nhịp tim nhanh), hạ huyết áp.

Hiếm gặp

Kích thích nghịch thường ở trẻ em, đôi khi gặp ở người lớn: kích động, run, mất ngủ, co giật.

Chưa xác định được tần suất

Ban da, tăng tiết dịch phế quản, đau vùng thượng vị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ. Buồn ngủ thường hết sau vài ngày dùng thuốc. Cần thận trọng đối với người cao tuổi, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả để tránh bí đái do có thể có phì đại tuyến tiền liệt. Có thể uống thuốc cùng với thức ăn, sữa để tránh kích ứng dạ dày. Nếu khô miệng, có thể ngâm kẹo hoặc kẹo cao su không đường. Các ADR thường hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dimenhydrinat dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh