

run, chóng mặt, thị lực thất thường.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp có ADR tồn tại dài ngày hoặc không thể chịu đựng được, nên ngừng dùng dipyridamol, ADR này sẽ mất đi.

Khi dùng thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol tái tưới máu cơ tim, trong ghi hình tưới máu cơ tim bằng thali cần chuẩn bị sẵn thuốc tiêm aminophylin để làm giảm những ADR như co thắt phế quản hoặc đau ngực. Cần theo dõi dấu hiệu sống trong khi truyền hoặc trong 10 - 15 phút sau khi truyền dipyridamol và cần làm điện tâm đồ, dùng tối thiểu một sóng điện tâm ở ngực. Nếu bị co thắt phế quản hoặc đau ngực nặng, cần phải tiêm tĩnh mạch chậm aminophylin (tốc độ 50 - 100 mg trong 30 - 60 giây) với liều từ 50 - 250 mg.

Người bệnh bị hạ huyết áp nặng phải được đặt nằm ngửa, đầu thấp và nghiêng, nếu cần, trước khi tiêm aminophylin. Nếu dùng liều khuyến cáo cao nhất của aminophylin (250 mg) mà không làm giảm được đau ngực trong vòng vài phút, có thể cho đặt dưới lưỡi nitroglycerin. Nếu vẫn tiếp tục bị đau ngực mặc dù đã dùng liều pháp kết hợp như trên, thì cần xem xét đến khả năng nhồi máu cơ tim. Nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh có ADR cho phép được chậm trễ 1 phút, thì có thể thực hiện tạo hình ảnh với thali trong một thời gian như vậy trước khi làm thay đổi hoàn toàn tác dụng dược lý của dipyridamol.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Dipyridamol được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Uống: Uống với nước lúc đói, 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn, có thể uống với sữa hoặc thức ăn để giảm khó chịu đường tiêu hóa. Đối với nang hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin, phải nuốt cả viên không được nhai; có thể uống nang này vào bất kỳ lúc nào.

Tiêm tĩnh mạch: Trước khi tiêm tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm dipyridamol tối thiểu với 2 lần thể tích thuốc tiêm với dung dịch tiêm natri clorid 0,45%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% để có thể tích cuối cùng khoảng 20 - 50 ml. Truyền dipyridamol không pha loãng có thể gây kích ứng tại chỗ.

##### Liều lượng

Người lớn:

*Phòng đột quỵ do thiếu máu cục bộ (các đột quỵ không liên quan đến rung nhĩ) và các cơn thiếu máu não tạm thời:*

Sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với aspirin.

Dạng thuốc uống giải phóng chậm: 200 mg/lần, 2 lần/ngày.

*Phòng ngừa mạch huyết khối ở người bệnh sau thay thế van tim nhân tạo:*

Kết hợp với thuốc chống đông máu đường uống khác như coumarin.

Dạng thuốc uống giải phóng chậm: 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Dạng thuốc uống thông thường: 300 - 600 mg/ngày, chia làm 3 - 4 lần uống.

*Chẩn đoán bệnh động mạch vành (trong chẩn đoán hình ảnh sử dụng thali):*

Truyền tĩnh mạch dipyridamol với tốc độ 0,142 mg/kg/phút trong 4 phút (tổng liều là 0,57 mg/kg); liều tối đa 60 mg; tiêm thali-201 trong vòng 5 phút sau khi tiêm xong dipyridamol.

Trẻ em:

*Bệnh Kawasaki:*

Dạng thuốc uống thông thường: Trẻ 1 tháng - 11 tuổi: 1 mg/kg/lần, 3 lần/ngày.

*Phòng ngừa hình thành cục máu đông sau phẫu thuật tim:*

Dạng thuốc uống thông thường: Trẻ 1 tháng - 11 tuổi: 2,5 mg/kg/lần, 2 lần/ngày; trẻ 12 - 17 tuổi: 100 - 200 mg/lần, 3 lần/ngày.

#### Tương tác thuốc

Vì dipyridamol có thể ức chế ngưng tập tiểu cầu, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời heparin và dipyridamol để phòng chảy máu; tuy nhiên, chưa xác định được tỷ lệ thực sự của phản ứng này.

Với liều 400 mg mỗi ngày, dipyridamol không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin và có thể dùng được cùng với thuốc chống đông đường uống. Dùng đồng thời dipyridamol và warfarin có vẻ không làm tăng tần số hoặc mức độ nghiêm trọng về chảy máu so với dùng warfarin một mình. Tuy nhiên, một số nhà lâm sàng khuyến nên duy trì thời gian prothrombin ở giới hạn thấp của phạm vi điều trị, khi dùng đồng thời những thuốc này, để tránh biến chứng chảy máu.

Dipyridamol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương và tác dụng tim mạch của adenosin; có thể cần phải điều chỉnh liều adenosin. Methylxanthin là những chất đối kháng cạnh tranh thụ thể adenosin và aminophylin là thuốc có hiệu quả để chấm dứt ADR kéo dài của dipyridamol. Dùng các dẫn xuất khác của xanthin (ví dụ, cafein) hoặc các liều duy trì của thuốc uống theophylin có thể làm mất tác dụng giãn mạch vành của dipyridamol và đưa đến kết quả tạo hình ảnh của thali âm tính giả.

Ở người bệnh được điều trị chứng nhược cơ nặng bằng chất kháng cholinesterase, dùng đồng thời với dipyridamol có thể giảm tác dụng kháng cholinesterase của những loại chất ức chế như thế và có khả năng làm trầm trọng thêm chứng nhược cơ nặng.

#### Quá liều và xử trí

Có ít thông tin về độc tính cấp của dipyridamol ở người. Dùng dipyridamol quá liều có thể gây những triệu chứng chủ yếu do tăng mạnh tác dụng dược lý thường thấy của thuốc. Nếu giảm huyết áp, thường chỉ trong thời gian ngắn; tuy nhiên, khi cần, có thể dùng một thuốc co mạch. Thẩm tách máu không có hiệu quả trong xử trí quá liều dipyridamol, vì thuốc này gắn vào protein với tỷ lệ cao.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## DISOPYRAMID

**Tên chung quốc tế:** Disopyramide.

**Mã ATC:** C01BA03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm 1A.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo dạng disopyramid base.

1,3 g disopyramid phosphat tương đương với 1 g disopyramid base. Viên nang: 50 mg; 100 mg; 150 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat và dạng base).

Viên nang giải phóng kéo dài: 100 mg; 125 mg; 150 mg; 250 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat).

Viên nén giải phóng kéo dài: 150 mg; 250 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat).

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml; ống 5 ml (dùng dưới dạng disopyramid phosphat).

#### Dược lực học

Disopyramid là thuốc chống loạn nhịp nhóm 1A, có hoạt tính trên tim tương tự quinidin và procainamid. Thuốc có tác dụng ức chế cơ tim, làm giảm tính dễ bị kích thích, tốc độ dẫn truyền và tính co của cơ tim. Cũng như quinidin và procainamid, disopyramid có đặc tính kháng cholinergic, điều này có thể làm thay đổi những tác dụng trực tiếp trên cơ tim.

Mặc dù cơ chế tác dụng chưa được xác định hoàn toàn, disopyramid được phân loại vào nhóm thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 (ổn định màng).

Giống như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I khác, disopyramid gắn với kênh natri nhanh ở trạng thái không hoạt động, ức chế hồi phục sau tái cực phụ thuộc thời gian và điện thế hoạt động mà thuốc gắn hay tách khỏi kênh natri, từ đó làm giảm tốc độ khử cực tâm trương ở các tế bào có tính tự động tăng.

Giống như quinidin, procainamid và lidocain, disopyramid ngắt tính tự động trong hệ His-Purkinje. Ở liều thông thường, disopyramid làm giảm tính tự động của những ổ phát sinh loạn nhịp thất và nhĩ, rút ngắn hoặc không làm thay đổi thời gian phục hồi của nút xoang và làm giảm tốc độ dẫn truyền trong nhĩ và thất. Cũng ở liều này, thuốc có ít tác dụng trên tốc độ dẫn truyền qua nút nhĩ thất hoặc hệ thống His-Purkinje, nhưng giảm tốc độ dẫn truyền qua đường phụ. Disopyramid thường kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu của nhĩ và thất. Thuốc thường ít có tác dụng trên thời kỳ trơ hữu hiệu của nút nhĩ - thất hoặc hệ His-Purkinje. Tuy vậy, không tiên đoán được tác dụng trên nút nhĩ thất ở những người bệnh có rối loạn dẫn truyền từ trước. Disopyramid ít hoặc không gây kéo dài khoảng PR hoặc phức hợp QRS ở liều thường dùng, nhưng khoảng QT hoặc khoảng QT hiệu chỉnh theo tốc độ (QTc) có thể bị kéo dài. Với liều điều trị, disopyramid ít tác dụng trên tần số xoang lúc nghỉ và có tác dụng trực tiếp giảm sức co bóp của cơ tim. Ở người bệnh không có rối loạn chức năng cơ tim, cung lượng tim thường giảm 10 - 15%. Liều thường dùng đường uống của disopyramid thường không ảnh hưởng đến huyết áp. Hiếm khi xảy ra hạ huyết áp; huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương. Tuy nhiên, khi dùng disopyramid đường tĩnh mạch liều 2 mg/kg trong 3 phút, xuất hiện tăng nhẹ, thoáng qua nhịp tim và sức cản ngoại vi tổng. Disopyramid dường như không có tác dụng alpha- hoặc beta-adrenergic. Thuốc có biểu hiện của tác dụng kháng cholinergic trên hệ tiêu hóa và hệ tiết niệu - sinh dục. *In vitro*, hoạt tính kháng cholinergic của disopyramid khoảng 0,06% so với atropin. Hoạt tính gây tê của thuốc chưa được thiết lập.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Disopyramid phosphat được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và 60 - 83% liều đi vào vòng tuần hoàn chung dưới dạng không đổi. Sinh khả dụng của viên nang giải phóng kéo dài tương tự như với viên nang thường.

Nồng độ cần thiết của disopyramid trong huyết tương để có đáp ứng điều trị thay đổi theo loại loạn nhịp tim, mức độ nghiêm trọng, thời gian kéo dài loạn nhịp và độ nhạy cảm của người bệnh đối với thuốc. Sau một liều uống 200 - 300 mg, tác dụng thường bắt đầu trong vòng từ 30 phút đến 3,5 giờ và kéo dài 1,5 - 8,5 giờ.

**Phân bố:** Disopyramid được phân bố đến toàn bộ dịch ngoại bào của cơ thể nhưng không gắn rộng rãi vào các mô. Dữ liệu trên động vật cho thấy nồng độ disopyramid trong cơ tim gấp khoảng 2 lần nồng độ thuốc trong huyết tương. Ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid trong máu được phân bố gần bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Ở người bệnh suy thận, thể tích phân bố của thuốc giảm nhẹ. Thuốc đi qua nhau thai và có phân bố vào sữa mẹ.

Tỷ lệ disopyramid gắn vào protein huyết tương thay đổi và giảm khi nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa tăng; ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid gắn với protein khoảng 50 - 65%.

**Chuyển hóa:** Disopyramid chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P450 CYP3A4. Ở người khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa của disopyramid, dẫn xuất mono-N-dealkyl hóa, là khoảng 10%. Chất chuyển hóa này có hoạt tính chống loạn nhịp yếu hơn, nhưng có hoạt tính kháng cholinergic mạnh hơn disopyramid.

**Thải trừ:** Khoảng 75% liều disopyramid uống thải trừ qua nước

tiểu dưới dạng không thay đổi, lượng còn lại được đào thải dưới dạng chất chuyển hóa; trong đó, khoảng 25% chất chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu và 64% qua phân dưới dạng dẫn xuất mono-N-dealkyl hóa. pH nước tiểu gần như không ảnh hưởng đến mức thải trừ disopyramid qua thận. Thuốc được loại trừ qua thẩm phân máu. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của disopyramid dao động từ 4 - 10 giờ (trung bình 6,7 giờ) và kéo dài ở người bệnh suy gan hoặc có bệnh lý gan, suy thận hoặc suy tim. Ở người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời thải trừ trong huyết tương biến đổi từ 8 - 18 giờ.

Ở trẻ em, disopyramid có độ thanh thải huyết tương cao hơn và nửa đời thải trừ ngắn hơn so với ở người lớn, có thể liên quan đến mức thải trừ qua chuyển hóa cao hơn trên đối tượng này.

#### Chỉ định

Loạn nhịp thất đã có ghi nhận, như nhịp nhanh thất dai dẳng, được bác sỹ đánh giá có đe dọa tính mạng. Giống như các thuốc chống loạn nhịp điều trị các tình huống đe dọa tính mạng khác, khởi đầu điều trị bằng disopyramid cần được thực hiện tại bệnh viện. Các thuốc chống loạn nhịp chưa cho thấy cải thiện được sống còn cho bệnh nhân loạn nhịp thất. Tránh sử dụng điều trị ngoại tâm thu thất không triệu chứng.

Duy trì nhịp tim bình thường sau khi chuyển nhịp, như trong trường hợp rung nhĩ, cuồng động nhĩ.

#### Chống chỉ định

Sốc tim, nghẽn nhĩ - thất độ hai hoặc ba và nghẽn hai nhánh (nếu không đặt thiết bị tạo nhịp tim), nghẽn bó nhánh liên quan đến nghẽn nhĩ thất độ 1, khoảng QT kéo dài từ trước, rối loạn chức năng nút xoang nặng và suy tim nặng (trừ trường hợp tình trạng này do loạn nhịp gây ra).

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp khác hoặc thuốc khác có khả năng gây loạn nhịp thất (đặc biệt là gây xoắn đỉnh) như sparfloxacin, moxifloxacin hydroclorid, toremifen citrat, amiodaron hydroclorid dạng tiêm, eliglustat tartrat hoặc fingolimod hydroclorid.

Chống chỉ định dùng dạng giải phóng kéo dài trên bệnh nhân có suy gan hoặc thận.

#### Thận trọng

Thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, dài hạn về Chống Loạn nhịp Tim (CAST) trên bệnh nhân loạn nhịp thất không triệu chứng, không đe dọa tính mạng, đã từng bị nhồi máu cơ tim trước đó từ sáu ngày đến dưới 2 năm, cho thấy tỷ lệ tử vong, ngừng tim không tử vong tăng lên đáng kể khi điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp encainid hoặc flecainid so với dùng giả dược. Do đặc tính gây loạn nhịp của procainamid và do thiếu bằng chứng về cải thiện sống còn của thuốc điều trị loạn nhịp trên bệnh nhân có loạn nhịp không nguy hiểm tính mạng, procainamid chỉ nên được sử dụng cho bệnh nhân loạn nhịp thất nguy hiểm tính mạng.

Không có bằng chứng cho thấy việc ức chế kéo dài các cơn ngoại tâm thu thất bằng thuốc chống loạn nhịp có thể dự phòng được đột tử. Do đó, không nên dùng thuốc chống loạn nhịp để điều trị ngoại tâm thu thất không có triệu chứng.

Tất cả các thuốc chống loạn nhịp đều có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khi dùng để điều trị triệu chứng cho loạn nhịp tim không đe dọa tính mạng; cần cân nhắc lợi ích mong đợi với các nguy cơ khi dùng thuốc.

Ở những bệnh nhân có bệnh lý cấu trúc tim, khả năng sinh rối loạn nhịp và mất bù tim là những nguy cơ đặc biệt liên quan đến các thuốc chống loạn nhịp. Cần đặc biệt thận trọng khi kê đơn.

Không nên dùng disopyramid cho bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù hoặc huyết áp thấp, trừ trường hợp suy tim hoặc huyết áp

thấp do loạn nhịp. Nếu sử dụng disopyramid trong trường hợp này, cần đặc biệt lưu ý và giám sát chặt chẽ người bệnh. Nếu xảy ra tụt huyết áp hoặc nặng thêm tình trạng suy tim thì cần ngừng thuốc. Nếu cần dùng thuốc lại, tình trạng suy tim phải được ổn định và bắt đầu bằng liều thấp.

Các rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng và ảnh hưởng rõ trên huyết động rất khó điều trị và có nguy cơ gây tử vong cao. Dù sử dụng phương thức nào (cả với disopyramid), việc khởi đầu điều trị cần được thực hiện tại bệnh viện.

Do tác dụng giảm co bóp, cần thận trọng khi sử dụng disopyramid ở những bệnh nhân có suy tim nghiêm trọng. Nhóm bệnh nhân này có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng giảm co bóp của disopyramid, do đó, ưu tiên glycosid trợ tim hoặc kiểm soát bằng liệu pháp khác trước khi bắt đầu điều trị bằng disopyramid.

Khi tình trạng rối loạn nhịp xuất hiện mới hoặc trầm trọng hơn, cần nhanh chóng xem xét lại việc điều trị bằng disopyramid, tương tự với nghẽn nhĩ thất và nghẽn hai nhánh.

Đã có báo cáo về nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh ở những bệnh nhân dùng disopyramid, thường liên quan đến sự mở rộng đáng kể của phức hợp QRS hoặc kéo dài khoảng QT. Cần theo dõi khoảng QT và phức hợp QRS, ngừng disopyramid khi có tình trạng kéo dài hơn 25%. Nếu có bất thường hoặc rối loạn nhịp tim, cần ngừng thuốc.

Bệnh nhân rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ cần được dùng digoxin trước khi sử dụng disopyramid để đảm bảo thuốc không gây tăng dẫn truyền nhĩ thất dẫn đến tăng tần số thất quá giới hạn sinh lý.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có suy yếu nút xoang (hội chứng nhịp nhanh nhịp chậm), hội chứng Wolff-Parkinson-White (WPW), hoặc nghẽn nhánh bó His do tác dụng của disopyramid trong những trường hợp này là không chắc chắn.

Disopyramid chỉ nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có cuồng nhĩ hoặc nhịp nhanh nhĩ có nghẽn do có thể gây chuyển đổi của nghẽn nhĩ thất một phần thành đáp ứng 1:1, dẫn đến loạn nhịp nhanh nghiêm trọng hơn.

Disopyramid nên được sử dụng thận trọng trong điều trị nhiễm độc do digitalis.

Sử dụng thuốc chống loạn nhịp có thể nguy hiểm ở những bệnh nhân rối loạn kali huyết do có thể gây loạn nhịp tim. Trong thời gian điều trị bằng disopyramid, nên kiểm tra nồng độ kali thường xuyên. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc nhuận tràng kích thích có nguy cơ hạ kali huyết đặc biệt.

Ở người suy thận, nên giảm liều disopyramid bằng cách điều chỉnh khoảng cách giữa các lần dùng. Suy gan làm tăng nửa đời thải trừ trong huyết tương của disopyramid và có thể cần giảm liều.

Hạ đường huyết đã được báo cáo liên quan đến việc dùng disopyramid. Nguy cơ hạ đường huyết, đôi khi nghiêm trọng, xảy ra đặc biệt ở người cao tuổi hoặc người suy dinh dưỡng, người có đái tháo đường đang điều trị và bệnh nhân suy thận hoặc suy tim. Cần theo dõi đường huyết ở tất cả các bệnh nhân và tuân thủ nghiêm ngặt các khuyến cáo về liều. Khi có hạ đường huyết, cần ngừng điều trị bằng disopyramid. Hạ đường huyết cũng có thể liên quan đến tương tác của disopyramid với các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 tại gan.

Tránh dùng disopyramid phosphat cho bệnh nhân tăng nhãn áp. Ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc gia đình có người mắc tăng nhãn áp, nên đo nhãn áp trước khi bắt đầu điều trị. Cũng do tác dụng kháng cholinergic, không dùng cho người bệnh có bí tiểu, trừ trường hợp đã dùng thuốc kiểm soát bí tiểu. Cần thận trọng với các nguy cơ của tác dụng kháng cholinergic như bí tiểu cấp ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, liệt ruột, đặc biệt ở người cao tuổi khi dùng đồng thời với thuốc kháng cholinergic khác hoặc tăng

nồng độ disopyramid trong huyết tương, làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ và rối loạn nhận thức, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân suy gan có thể có nguy cơ tăng nồng độ thuốc.

#### Thời kỳ mang thai

Disopyramid đi qua nhau thai. Dữ liệu trên động vật về khả năng gây quái thai không đưa ra bằng chứng về bất kỳ ảnh hưởng nào đến thai nhi đang phát triển. Cho đến nay chưa có nghiên cứu đầy đủ và đã được kiểm tra về việc dùng disopyramid phosphat ở người mang thai; kinh nghiệm sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai còn hạn chế. Không thể loại trừ khả năng thuốc gây độc hại đối với thai. Có báo cáo là disopyramid kích thích co bóp tử cung mang thai. Chỉ dùng disopyramid trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích có thể đạt vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Disopyramid được phân bố trong sữa và tìm thấy thuốc trong huyết tương của trẻ. Mặc dù các nghiên cứu chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn trên trẻ sơ sinh, kinh nghiệm lâm sàng đối với sử dụng thuốc cho đối tượng này còn hạn chế. Do vậy, cần phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc ở trẻ em đặc biệt là các tác dụng kháng muscarinic và định lượng nồng độ thuốc khi cần. Vì có thể xảy ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hay ngừng dùng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên tim, disopyramid có nguy cơ nhỏ gây ra hoặc làm trầm trọng hơn tình trạng loạn nhịp. Nguy cơ này tăng lên khi có hạ kali huyết và sử dụng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp khác, ở bệnh nhân có bệnh lý cấu trúc tim nặng cùng với khoảng QT kéo dài. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các ADR nghiêm trọng nhất ghi nhận được là hạ huyết áp và suy tim sung huyết. Các ADR thường gặp nhất liên quan đến đặc tính kháng cholinergic của thuốc, có thể thoáng qua, kéo dài hoặc diễn biến nặng. Bí tiểu là tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng nhất.

#### Rất thường gặp

Tiêu hóa: khô miệng, táo bón.

Tiết niệu - sinh dục: tiểu khó.

Mắt: nhìn mờ.

#### Thường gặp

Tiết niệu - sinh dục: bí tiểu, tiểu rắt, tiểu són, rối loạn chức năng tình dục.

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

Toàn thân: đau đớn, khó chịu, mệt mỏi, yếu cơ.

Tim mạch: hạ huyết áp (có hoặc không kèm theo suy tim sung huyết), suy tim sung huyết, rối loạn dẫn truyền tim, phù/tăng cân, thờ gáp, ngất, đau ngực.

Thần kinh: lo lắng, chóng mặt, đau đầu.

Da: ban toàn thân, ngứa.

Các xét nghiệm và chuyển hóa: giảm kali huyết, tăng cholesterol/triglycerid.

Hô hấp: chứng khó thở.

#### Ít gặp

Thần kinh: trầm cảm, mất ngủ, dị cảm (tê, châm chích).

Tim mạch: nghẽn nhĩ thất.

Huyết học: giảm hemoglobin/hematocrit.

Gan: vàng da ứ mật, tăng các enzym gan.

Các xét nghiệm và chuyển hóa: tăng BUN, tăng creatinin, giảm đường huyết (có thể tiến triển nặng gây hôn mê).

#### Hiếm gặp

Các xét nghiệm và chuyển hóa: hạ đường huyết.

Huyết học: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Tiết niệu - sinh dục: nữ hóa tuyến vú.

Tâm thần: loạn thần cấp.

Khác: khởi phát bệnh lupus ban đỏ hệ thống, đặc biệt sau khi chuyển dùng từ procainamid sang disopyramid.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Đa số các ADR của disopyramid đều phụ thuộc liều và liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc. Nếu xảy ra suy tim sung huyết nặng dần hoặc hạ huyết áp ở người đang dùng disopyramid và không phải do loạn nhịp gây nên, phải ngừng disopyramid và nếu cần, chỉ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn, sau khi đã giải quyết các tình trạng này.

Nếu nghẽn nhĩ - thất độ 1 phát triển ở người bệnh đang dùng disopyramid, cần giảm liều lượng. Nếu vẫn còn nghẽn nhĩ - thất độ 1 sau khi giảm liều, cần nhắc lợi ích của việc chống loạn nhịp bằng disopyramid và nguy cơ có thể xảy ra nghẽn nhĩ - thất ở mức độ cao hơn. Nếu xảy ra nghẽn nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, hoặc nghẽn một, hai, hoặc ba nhánh của bó His, phải ngừng thuốc, trừ khi nhịp thất được kiểm soát đầy đủ bằng máy tạo nhịp. Khi phức hợp QRS giãn quá rộng hoặc khoảng QT kéo dài xuất hiện, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và ngừng thuốc nếu phức hợp QRS giãn rộng hoặc khoảng QT kéo dài tới 25 - 50%.

Nếu tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến kháng cholinergic, nên giám sát nồng độ thuốc trong huyết tương và điều chỉnh liều tương ứng. Thông thường giảm liều mỗi lần dùng xuống còn 2/3 liều ban đầu và giữ nguyên khoảng cách giữa các lần dùng. Loạn thần cấp hay những biến đổi về tình trạng tâm lý thường hết khi ngừng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Thuốc được dùng theo đường uống và tiêm.

Dược sĩ có thể tạo hỗn dịch uống cho trẻ em bằng cách pha thuốc trong nang với sirô anh đào (sirô anh đào được pha từ 475 ml nước ép anh đào, 800 g đường sacharose, 20 ml alcol, nước tinh khiết vừa đủ 1 lít). Hỗn dịch có nồng độ 1 mg/ml đến 10 mg/ml có thể ổn định trong 1 tháng khi bảo quản lạnh và trong lọ thủy tinh tối màu, lắc kỹ trước khi lấy thuốc cho mỗi lần dùng.

Không dùng viên giải phóng kéo dài để pha hỗn dịch; không nhai, nghiền viên giải phóng kéo dài. Một số viên giải phóng kéo dài có rãnh chia viên cho phép lấy liều nhỏ hơn (ví dụ dùng 1/2 viên thuốc). Ưu tiên dùng vào các giờ cố định trong ngày để tránh dao động lớn về nồng độ, trừ khi có khuyến cáo chế độ dùng khác với từng dạng chế phẩm.

Đối với dùng thuốc đường tiêm: Liều bolus tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 0,4 mg/kg/giờ.

**Liều lượng**

Liều dùng của disopyramid được biểu thị theo disopyramid base, phụ thuộc vào đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân.

Ở người lớn, liều thông thường là 300 - 800 mg/ngày, chia nhiều lần dùng. Thường gặp nhất là liều 600 mg/ngày, 150 mg uống cách mỗi 6 giờ với viên giải phóng ngay hoặc 300 mg mỗi 12 giờ với viên giải phóng kéo dài. Với bệnh nhân dưới 50 kg, liều thường dùng là 400 mg/ngày (100 mg uống cách mỗi 6 giờ với viên giải phóng ngay hoặc 200 mg mỗi 12 giờ với viên giải phóng kéo dài). Trường hợp cần kiểm soát nhanh cơn loạn nhịp thất, có thể dùng liều nạp 300 mg (hoặc 200 mg với người dưới 50 kg). Tác dụng điều trị thường đạt ở 0,5 - 3 giờ sau khi dùng liều nạp 300 mg. Nếu không có đáp ứng điều trị và không có độc tính xảy ra trong vòng 6 giờ sau khi dùng liều nạp, có thể dùng liều 200 mg với nang thường sau mỗi 6 giờ. Nếu sau 48 giờ điều trị với liều như vậy không đạt

hiệu quả, bác sĩ nên cân nhắc ngừng dùng thuốc hoặc tăng liều lên 250 - 300 mg với viên thường, bệnh nhân phải được giám sát liên tục và rất chặt chẽ. Có một số ít bệnh nhân nhịp nhanh thất nặng kháng trị dung nạp với liều 400 mg mỗi 6 giờ, đạt nồng độ thuốc trong huyết tương lên đến 9 microgam/ml. Lưu ý, toàn bộ giai đoạn dùng liều nạp và mới điều trị cần chỉnh liều duy trì đều dùng viên giải phóng ngay, không dùng dạng giải phóng kéo dài.

Đưa thuốc đường tĩnh mạch cũng được dùng cho một số tình trạng cần kiểm soát nhanh loạn nhịp. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 1 - 2 mg/kg disopyramid tiêm tĩnh mạch chậm, có thể nối tiếp bằng disopyramid truyền tĩnh mạch (tuy nhiên hiện hạn chế bởi cần thời gian truyền kéo dài) hoặc đường uống.

Bệnh nhân có bệnh lí cơ tim hoặc có khả năng bị bệnh tim mất bù, không được dùng liều nạp mà chỉ dùng liều đầu không quá 100 mg viên thường, mỗi 6 - 8 giờ. Liều tiếp theo được điều chỉnh dần dựa trên nguy cơ tụt huyết áp hoặc/và suy tim sung huyết.

Bệnh nhân suy thận vừa ( $Cl_{cr} > 40$  ml/phút) hoặc suy gan, liều khuyến cáo là 400 mg/ngày. Với bệnh nhân suy thận nặng ( $Cl_{cr} \leq 40$  ml/phút), chỉ dùng viên thường không dùng dạng giải phóng kéo dài. Liều khuyến cáo là 100 mg/lần, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc tương ứng là:  $Cl_{cr}$  từ 30 - 40 ml/phút, uống thuốc mỗi 8 giờ;  $Cl_{cr}$  từ 15 - 30 ml/phút, uống thuốc mỗi 12 giờ;  $Cl_{cr} < 15$  ml/phút, uống thuốc mỗi 24 giờ. Có thể có hoặc không dùng liều nạp 150 mg. Ở người có chức năng thận bình thường, khi chuyển sang dùng disopyramid liều thông thường (không dùng liều nạp), cần bắt đầu sau 6 - 12 giờ so với liều quinidin sulfat cuối cùng hoặc 3 - 6 giờ so với liều procainamid cuối cùng. Khi ngừng quinidin hoặc procainamid, có thể gây loạn nhịp đe dọa tính mạng, do đó cần thực hiện chuyển đổi thuốc trong bệnh viện để người bệnh được theo dõi chặt chẽ.

Khi đổi dạng thuốc thường disopyramid sang viên giải phóng kéo dài, đợi 6 giờ kể từ khi uống viên thường cuối cùng.

Ở trẻ em, chia tổng liều dùng mỗi ngày thành những liều nhỏ bằng nhau, cứ 6 giờ dùng một lần hoặc ở những khoảng cách thời gian theo nhu cầu cá nhân. Bệnh nhi phải nằm bệnh viện trong thời gian đầu điều trị và phải bắt đầu dò liều với mức thấp nhất trong phạm vi liều lượng khuyến dùng; phải theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương và đáp ứng điều trị. Liều dùng hàng ngày gợi ý cho trẻ em là 10 - 30 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 1 tuổi; 10 - 20 mg/kg/ngày đối với trẻ em 1 - 4 tuổi; 10 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 4 - 12 tuổi và 6 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 12 - 18 tuổi.

**Tương tác thuốc**

Sự chuyển hóa của disopyramid qua CYP3A4 có thể bị ảnh hưởng bởi các chất gây cảm ứng hoặc ức chế enzym này, mặt khác do disopyramid cũng là cơ chất của CYP3A4, tương tác giữa các thuốc trên enzym này có thể dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu và tốc độ thải trừ của thuốc.

**Tránh phối hợp**

Các thuốc chống loạn nhịp: Khi dùng đồng thời disopyramid với những thuốc chống loạn nhịp khác như amiodaron, quinidin, procainamid, các thuốc chẹn beta như propranolol, lidocain, encainid, flecainid hoặc propafenon, có thể gây ra các rối loạn như phức hợp QRS giãn rộng hay khoảng QT kéo dài. Việc sử dụng đồng thời disopyramid và những thuốc chống loạn nhịp này chỉ nên dành để điều trị loạn nhịp đe dọa sự sống không đáp ứng với liệu pháp dùng một thuốc. Việc sử dụng đồng thời quinidin và disopyramid đã dẫn đến tăng nhẹ nồng độ disopyramid trong huyết tương và giảm nhẹ nồng độ quinidin trong huyết tương. Disopyramid không làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Verapamil: Khi chưa có bằng chứng rõ ràng, do có thể có cộng hợp tác dụng và suy chức năng thất trái, cần ngừng disopyramid 48 giờ trước khi bắt đầu dùng verapamil và không được dùng lại

disopyramid cho tới 24 giờ sau khi ngừng verapamil.

Các thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh như thuốc chống trầm cảm ba vòng và bốn vòng (như amitriptylin, amoxapin, desipramin, doxepin, imipramin, nortriptylin, protriptylin, trimipramin), astemizol, cisaprid, pentamidin, pimoziđ, sparfloxacın, terfenadin và thioridazon, các chất ức chế phosphodiesterase typ 5 (như sildenafil): Làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

#### *Thận trọng khi phối hợp*

Dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 như các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin) và các azol chống nấm (như ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ disopyramid trong huyết thanh, gây tăng tác dụng và độc tính (kéo dài khoảng QT và nhịp thất nhanh đa dạng). Các chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin và một số thuốc chống động kinh như phenytoin, primidon và phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ disopyramid và tăng nồng độ mono-N-dealkyl-disopyramid trong huyết thanh. Do không thể dự đoán trước mức độ của các tương tác, các phối hợp thuốc này đều không được khuyến cáo. Khi các phối hợp là cần thiết, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ disopyramid trong huyết thanh.

Các thuốc cũng là cơ chất của CYP3A4 (như theophylin; chất ức chế protease HIV như ritonavir, indinavir, saquinavir; ciclosporin A; warfarin): Disopyramid có thể ức chế cạnh tranh chuyển hóa, làm tăng nồng độ trong huyết thanh của các thuốc này.

Các thuốc có thể gây hạ kali huyết như thuốc lợi tiểu, amphotericin B, tetracosactid (chất tương tự corticotropin), các corticoid: Có thể làm giảm tác dụng của disopyramid hoặc làm tăng tác dụng loạn nhịp.

Các thuốc nhuận tràng kích thích: Làm giảm kali huyết, do đó không được khuyến cáo dùng đồng thời.

Atropin và các thuốc kháng cholinergic khác, bao gồm cả phenothiazin: Có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic của disopyramid như tiêu khó, khô miệng, nhìn đôi.

#### **Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Quá liều disopyramid có thể dẫn đến ngừng thở, mất ý thức, hạ huyết áp, những cơn ngạt thở, rối loạn dẫn truyền tim và loạn nhịp. Đã ghi nhận tử vong do quá liều disopyramid. Kéo dài khoảng QT là một trong những tín hiệu báo trước cho các rối loạn nhịp khác, đặc biệt xoắn đỉnh có thể dẫn đến ngất. Các bất thường khác trên tim khi nồng độ thuốc trong máu ở ngưỡng gây độc bao gồm phức hợp QRS giãn rộng, nghẽn nhĩ thất ở nhiều cấp độ, làm trầm trọng thêm suy tim sung huyết, nhịp tim chậm, sốc, ngừng tim do nghẽn trong thất và vô tâm thu, các triệu chứng trên hô hấp và hôn mê với trường hợp nhiễm độc nặng. Những tác dụng kháng cholinergic như giãn đồng tử hai bên cũng được ghi nhận khi quá liều disopyramid.

**Xử trí:** Phải điều trị nhanh và mạnh khi quá liều disopyramid ngay cả khi không có triệu chứng. Bệnh nhân ngộ độc cấp cần được chăm sóc tích cực, theo dõi tim liên tục, giám sát chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, đường huyết, nồng độ kali, calci và magnesi huyết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Các biện pháp hỗ trợ gồm có gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt. Tùy theo triệu chứng, có thể điều trị cho bệnh nhân bằng các thuốc vận mạch (như isoprenalin), các thuốc có tác dụng tăng co bóp như glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, thuốc tăng huyết áp, thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm (ví dụ, isoproterenol, dopamin), truyền lactat và/hoặc magnesi và có thể dùng thiết bị hỗ trợ hô hấp. Nếu xảy ra nghẽn nhĩ - thất nặng hoặc rối loạn nhịp, có thể đặt máy tạo nhịp tim, hỗ trợ điện tâm thu hoặc chuyển nhịp. Thăm phân máu, lọc máu có hoặc không có hấp phụ bằng than hoạt có thể có ích trong giảm nồng độ disopyramid. Thay đổi pH nước tiểu không ảnh hưởng đến nửa đời thải trừ hay lượng disopyramid thải trừ qua nước tiểu.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## DISULFIRAM

**Tên chung quốc tế:** Disulfiram.

**Mã ATC:** N07BB01.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế aldehyd dehydrogenase. Thuốc cai rượu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén uống: 200 mg, 250 mg, 500 mg.

#### **Dược lực học**

Disulfiram là thuốc hỗ trợ điều trị nghiện rượu mạn tính. Disulfiram không phải là thuốc chữa khỏi bệnh và dường như tác dụng điều trị chỉ có ít giá trị, nếu không có sự quyết tâm của người bệnh và sự hỗ trợ của liệu pháp tâm thần.

Disulfiram ức chế không hồi phục aldehyd dehydrogenase, là một enzym cần thiết để oxy hóa acetaldehyd, chất này là một chất chuyển hóa của rượu. Khi vắng mặt enzym này sẽ ức chế sự chuyển hóa của ethanol, kết quả là, acetaldehyd tích tụ trong máu gây nên nhiều triệu chứng rất khó chịu, do phản ứng disulfiram - rượu, xuất hiện ngay khi vừa uống, thậm chí chỉ uống với lượng nhỏ. Khi uống một lượng nhỏ rượu, sau khi uống disulfiram, nồng độ acetaldehyd trong máu có thể tăng gấp 5 - 10 lần nồng độ trước khi uống disulfiram. Phản ứng này, tỷ lệ với liều lượng của cả disulfiram và rượu, sẽ tồn tại đến khi rượu vẫn đang được chuyển hóa. Disulfiram không ảnh hưởng đến tốc độ đào thải rượu ra khỏi cơ thể. Disulfiram được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa và thải trừ chậm khỏi cơ thể. Một (hoặc thậm chí hai) tuần sau khi người bệnh uống liều disulfiram cuối cùng, uống rượu có thể gây ra các triệu chứng khó chịu. Dùng disulfiram kéo dài không tạo ra dung nạp. Người bệnh càng điều trị lâu, càng trở nên nhạy cảm hơn với rượu.

Ngoài tác dụng lên acetaldehyd dehydrogenase, disulfiram ức chế các hệ thống enzym khác bao gồm dopamin-beta-hydroxylase (chuyển đổi dopamin thành noradrenalin) và các chất oxy hóa chức năng hỗn hợp ở microsom thể gan (chịu trách nhiệm chuyển hóa nhiều loại thuốc). Do đó, disulfiram có thể tăng cường hoạt động của các loại thuốc được chuyển hóa bởi các enzym này. Sự tổng hợp noradrenalin từ dopamin bị ức chế làm giảm noradrenalin trong tim và mạch máu cho phép acetaldehyd tác động trực tiếp lên các mô này gây đỏ bừng, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp.

#### **Dược động học**

**Hấp thu:** Disulfiram uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; tuy vậy, có thể phải cần đến 3 - 12 giờ trước khi có tác dụng. Phản ứng độc với rượu còn kéo dài 1 - 2 tuần nữa sau khi ngừng uống disulfiram. Trong thời gian điều trị duy trì, 1 liều 500 mg disulfiram cho nồng độ trung bình trong máu 2,4 microgam/ml trong vòng 4 giờ.

**Thải trừ:** Disulfiram chuyển hóa từ từ ở gan thành diethyldithiocarbamat, diethylamin, carbondisulfid. Sáu giờ sau khi uống thuốc, 1/3 lượng thuốc trong máu được chuyển thành dạng diethyldithiocarbamat. Khoảng 5 - 20% liều uống không được hấp thu và thải qua phân dưới dạng không đổi. Còn lại hầu hết được thải qua nước tiểu dạng sulfat tự do và este hóa. Một phần nhỏ disulfiram có thể thải qua phổi trong khi thở ra dưới dạng carbon disulfid. Nghiên cứu với chất đồng vị phóng xạ cho thấy tới 20% disulfiram đã được hấp thu sẽ còn ở lại trong cơ thể 6 ngày sau khi dùng một liều 2 g; do đó cần quan tâm đến khả năng tích lũy của disulfiram.

#### **Chỉ định**

Disulfiram được chỉ định điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân có vấn đề liên quan đến uống rượu (khi bệnh nhân hợp tác và được sàng lọc cẩn thận).