℞ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DigoxineQualy

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
THÀNH PHẦN CÔNG THỨC:
Mỗi viên nén chứa
Thành phần hoạt chất:
Digoxin ..... 0,25 mg
Thành phần tá dược: lactose monohydrat, tinh bột lúa mì, talc, magnesi stearat, natri starch glycolat
DẠNG BÀO CHẾ:
Dạng bào chế: Viên nén
Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn màu trắng. Một mặt có vạch ngang, một mặt trơn.
CHỈ ĐỊNH:
Digoxin được chỉ định để điều trị suy tim sung huyết.
Digoxin có thể được dùng trong một số trường hợp rối loạn nhịp trên thất nhất định, đặc biệt là rung nhĩ.
CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:
Cách dùng: Dùng đường uống
Liều dùng:
Liều được đề xuất chỉ nhằm mục đích hướng dẫn ban đầu, mỗi bệnh nhân phải được điều chỉnh riêng theo độ tuổi, cân nặng và chức năng thận.
Trong trường hợp bệnh nhân đã dùng glycosid tim hai tuần trước đó, nên xem xét lại liều ban đầu của bệnh nhân và nên giảm liều.
Cần chú ý sự khác biệt về sinh khả dụng giữa digoxin đường tiêm và digoxin đường uống khi chuyển từ đường dùng này qua đường dùng kia. Ví dụ, nếu bệnh nhân được chuyển từ uống sang tiêm tĩnh mạch, liều digoxin phải giảm khoảng 33%.
Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi:
Liều khởi đầu nhanh:
Dùng liều 0,75 mg – 1,5 mg dưới dạng một liều duy nhất. Nếu có nguy cơ cao hơn hoặc ít khẩn cấp hơn, liều khởi đầu đường uống nên được chia liều cách nhau mỗi 6 giờ, đánh giá đáp ứng lâm sàng trước khi cho liều bổ sung.
Liều khởi đầu chậm:
Dùng liều 0,25 – 0,75 mg mỗi ngày trong một tuần, sau đó dùng liều duy trì thích hợp.
Bệnh nhân nên có đáp ứng lâm sàng trong vòng một tuần.
Sự lựa chọn giữa hiệu pháp nhanh hay chậm phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và mức độ khẩn cấp của tình trạng này.
Liều duy trì:
Liều duy trì nên dựa trên tỷ lệ phần trăm lượng thuốc giảm đi mỗi ngày của từng bệnh nhân thông qua thải trừ. Công thức tính toán sau đây đã được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng:
Liều duy trì = liều khởi đầu x [(14 x độ thanh thải creatinin (C_{cr})/5)]/100
C_{cr} là độ thanh thải creatinin tính theo 70 kg cân nặng hoặc 1,73 m^2 diện tích bề mặt cơ thể. Nếu chỉ có nồng độ creatinin huyết thanh (S_{cr}) thì có thể ước tính tỷ lệ C_{cr} (tính theo 70 kg cân nặng) ở nam giới theo công thức sau:
C_{cr} = [(140 – tuổi) / S_{cr} (mg/100ml)]
Khi giá trị creatinin huyết thanh tính theo micromol/l, có thể chuyển sang đơn vị mg/100 ml (mg/%) theo công thức sau:
S_{cr} (mg/100ml) = [S_{cr} (micromol/l) x 113,12] / 10000 = S_{cr} micromol/l) / 88,4
Trong đó 113,12 là khối lượng phân tử của creatinin.
Đối với phụ nữ, kết quả này sẽ được nhân với 0,85.
Không thể sử dụng những công thức này cho độ thanh thải creatinin ở trẻ em.
Trong thực tế, hầu hết bệnh nhân suy tim được duy trì liều digoxin mỗi ngày từ 0,125 đến 0,25 mg; tuy nhiên ở những người nhạy cảm cao với các tác dụng phụ của digoxin, dùng liều 0,0625 mg mỗi ngày hoặc ít hơn. Ngược lại, một số bệnh nhân có thể cần liều cao hơn.
Trẻ em dưới 10 tuổi:
Ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là ở trẻ sinh non, độ thanh thải thận của digoxin giảm đi và việc giảm liều thích hợp phải được tuân thủ trên hướng dẫn liều chung.
Ngoài giai đoạn sơ sinh, trẻ em thường cần tỷ lệ liều cao hơn người lớn dựa trên thể trọng hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Trẻ em trên 10 tuổi dùng liều người lớn theo tỷ lệ với thể trọng của trẻ.
Liều khởi đầu:
Nên thực hiện theo lịch trình sau:
Trẻ sơ sinh thiếu tháng dưới 1,5 kg: 25 mcg/kg/24h; Trẻ sơ sinh thiếu tháng 1,5 kg đến 2,5 kg: 30 mcg/kg/24h. Trẻ sơ sinh đủ tháng đến 2 tuổi: 45 mcg/kg/24h; Trẻ từ 2 đến 5 tuổi: 35 mcg/kg/24h; Trẻ từ 5 đến 10 tuổi: 25 mcg/kg/24h.
Nên chia liều khởi đầu thành nhiều lần uống với khoảng một nửa trong tổng liều được cho dùng lại liều đầu tiên. Và những phần liều còn lại trong tổng liều được cho uống cách khoảng mỗi 4 đến 8 giờ, đánh giá đáp ứng lâm sàng trước mỗi liều bổ sung.
Liều duy trì:
Liều duy trì nên thực hiện theo lịch trình sau đây.
Trẻ sơ sinh thiếu tháng: Liều hàng ngày = 20% liều khởi đầu trong 24 giờ.
Trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 10 tuổi: Liều hàng ngày = 25% liều khởi đầu trong 24 giờ.
Những hướng dẫn lịch trình liều, theo đó tình trạng lâm sàng và nồng độ digoxin trong huyết thanh nên được sử dụng làm cơ sở để điều chỉnh liều ở những nhóm bệnh nhi này. Nếu glycosid tim đã được cho trong hai tuần trước khi bắt đầu điều trị digoxin, liều digoxin tối ưu có thể sẽ ít hơn so với những liều khuyến cáo trên.
Với liều digoxin sử dụng cho trẻ em, nên sử dụng dạng bào chế phù hợp (ví dụ: dung dịch uống) để chia liều chính xác.
Người cao tuổi:
Suy giảm chức năng thận và thể trọng thấp ở người cao tuổi ảnh hưởng đến dược động học của digoxin, như vậy nồng độ digoxin huyết thanh cao và độc tính liên quan có thể xảy ra khá dễ dàng, trừ khi dùng liều digoxin thấp hơn so với những đối tượng bệnh nhân khác. Cần kiểm tra nồng độ dioxin trong huyết thanh thường xuyên và nên tránh hạ kali máu.
Suy thận:
Nên giảm liều khởi đầu và liều duy trì ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm vì đường thải trừ chủ yếu của digoxin là bài tiết qua thận dưới dạng không đổi.
Bệnh về tuyến giáp:
Cần thận trọng khi dùng digoxin cho bệnh nhân có bệnh về tuyến giáp. Liều khởi đầu và liều duy trì của digoxin nên được giảm khi chức năng tuyến giáp bất thường. Trong bệnh cường giáp có sự kháng digoxin tương đối, do đó có thể phải tăng liều. Trong quá trình điều trị nhiễm độc giáp, nên giảm liều digoxin tối khi nhiễm độc giáp được kiểm soát.
Bệnh đường tiêu hóa:
Bệnh nhân có hội chứng kém hấp thu hoặc tái tạo hệ tiêu hóa có thể cần liều digoxin lớn hơn.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
Bệnh nhân quá mẫn với digoxin, các glycosid digitalis khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Bệnh nhân bị loạn nhịp do nhiễm độc glycosid tim.
Bệnh nhân bị tắc nghẽn phì đại cơ tim, trừ khi bị rung nhĩ và suy tim đồng thời, nhưng vẫn nên thận trọng khi dùng digoxin.
Bệnh nhân loạn nhịp trên thất do đường dẫn phụ nhĩ thất, như trong hội chứng Wolff-Parkinson-White (WPW), trừ khi các đặc tính dẫn truyền bình thường và bất kỳ tác dụng có hại nào của digoxin đối với các đặc tính này đã được đánh giá. Nếu có hoặc nghi ngờ có đường dẫn phụ và không có tiến sử loạn nhịp trên thất trước đó, chống chỉ định sử dụng digoxin.
Bệnh nhân có block tim hoàn toàn từng cơn hoặc block nhĩ thất độ hai, đặc biệt nếu có tiền sử bị Stokes-Adams.
Bệnh nhân có nhịp nhanh thất hoặc rung thất.
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
Theo dõi:
Bệnh nhân dùng digoxin nên được đánh giá định kỳ điện giải huyết thanh và chức năng thận (nồng độ creatinin huyết thanh), tần suất đánh giá sẽ phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng.
Nồng độ digoxin huyết thanh có thể được biểu thị bằng đơn vị thông thường là ng/ml hoặc đơn vị SI là nmol/l.
Để chuyển đổi ng/ml thành nmol/l, nhân ng/ml với 1,28.
Nồng độ trong huyết thanh của digoxin có thể được xác định bằng định lượng miễn dịch phóng xạ.
Nên lấy mẫu sau giờ hoặc hơn sau liều digoxin cuối cùng.
Không có hướng dẫn cụ thể nào về dãy nồng độ trong huyết thanh hiệu quả nhất. Phân tích "post hoc" ở bệnh nhân suy tim trong nhóm nghiên cứu Digitalis Investigation Group cho thấy nồng độ digoxin dãy tối ưu trong huyết thanh có thể từ 0,5 ng/ml đến 1,0 ng/ml.
Độc tính của digoxin thường do nồng độ digoxin huyết thanh lớn hơn 2 ng/ml. Tuy nhiên, nồng độ digoxin trong huyết thanh nên được thể hiện trên tình trạng lâm sàng. Ngộ độc có thể xảy ra ở nồng độ digoxin trong huyết thanh thấp hơn. Khi kết luận các triệu chứng của bệnh nhân có phải do digoxin hay không, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cùng với mức kali huyết thanh và chức năng tuyến giáp là những yếu tố quan trọng.
Việc xác định nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể rất hữu ích trong việc đưa ra quyết định điều trị tiếp theo với digoxin, nhưng các glycosid khác và các chất giống như digoxin nội sinh, bao gồm các chất chuyển hóa của digoxin, có thể can thiệp vào các xét nghiệm có sẵn và luôn phải cảnh giác với các giá trị đường như không tương xứng với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Các quan sát ngắn hạn với digoxin có thể thích hợp hơn.
Loạn nhịp tim:
Loạn nhịp tim có thể xảy ra bởi độc tính digoxin, một số trường hợp có thể giống loạn nhịp mà thuốc có thể được khuyến dùng (ví dụ nhịp nhanh nhĩ với block nhĩ thất khác cần quan tâm đặc biệt đối nhịp đập trên lâm sàng giống như rung nhĩ).
Nhiều tác dụng có lợi của digoxin trong loạn nhịp tim do mức độ phong bế dẫn truyền nhĩ thất. Tuy nhiên, khi block nhĩ thất không hoàn toàn đã xảy ra, nên dự đoán trước các tác động tiến triển nhanh khi block. Trong block tim hoàn toàn, nhịp thoát tâm thất có thể bị ức chế.
Rối loạn nút xoang:
Trong một số trường hợp rối loạn nút xoang, digoxin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng nhịp chậm xoang hoặc gây block xoang nhĩ.
Không chống chỉ định sử dụng digoxin trong giai đoạn ngay sau khi nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc làm tăng co cơ ở một số bệnh nhân trong trường hợp này có thể làm tăng nhu cầu oxy cơ tim và thiếu máu cục bộ, và một số nghiên cứu theo dõi hồi cứu đã cho thấy digoxin có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong. Khả năng loạn nhịp tim phát sinh ở những bệnh nhân có thể hạ kali máu sau nhồi máu cơ tim và không thể ổn định huyết động phải được lưu ý. Những giới hạn được áp dụng sau đó về sốc điện chuyển nhịp trực tiếp cũng phải được ghi nhớ.
Bệnh cơ tim amyloid: Nên tránh điều trị bằng digoxin ở những bệnh nhân bị bệnh cơ tim amyloid. Tuy nhiên, nếu phương pháp điều trị thay thế không thích hợp, digoxin có thể được sử dụng để kiểm soát tốc độ tâm thất ở những bệnh nhân bị bệnh cơ tim amyloid và rung nhĩ.
Viêm cơ tim: Digoxin hiếm khi có thể gây co mạch và do đó nên tránh ở những bệnh nhân bị viêm cơ tim.
Bệnh tim Beri – beri: Bệnh nhân bị bệnh tim beri – beri có thể không đáp ứng tốt với digoxin nếu không điều trị đồng thời việc thiếu thiamin.
Viêm màng ngoài tim co thắt: Không nên sử dụng digoxin trong viêm màng ngoài tim co thắt trừ khi sử dụng để kiểm soát nhịp thất trong rung nhĩ hoặc để cải thiện rối loạn chức năng tâm thu.
Sự gắng sức: Digoxin cải thiện khả năng gắng sức ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu thất trái và nhịp xoang bình thường. Điều này có thể có hoặc không liên quan đến việc cải thiện huyết động. Tuy nhiên, lợi ích của digoxin ở bệnh nhân loạn nhịp trên thất rõ ràng nhất khi nghỉ ngơi, ít rõ ràng hơn khi vận động.
Ngưng thuốc: Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE hoặc chỉ thuốc lợi tiểu, việc ngừng digoxin đã cho thấy kết quả trên lâm sàng giảm.
Điện tim:
Việc sử dụng liều điều trị digoxin có thể gây kéo dài khoảng thời gian PR và giảm phân đoạn ST trên điện tâm đồ.
Digoxin có thể tạo ra những thay đổi ST-T dương tính giả trên điện tâm đồ trong thử nghiệm gắng sức. Những ảnh hưởng về điện sinh lý này phản ánh tác động dự kiến của thuốc và không biểu hiện được độc tính.
Bệnh đường hô hấp nặng: Bệnh nhân có bệnh đường hô hấp nặng có thể tăng độ nhạy cảm của cơ tim với glycoaid digitalis.
Hạ kali máu, hạ magnesi máu, tăng calci huyết:
Hạ kali máu làm cơ tim nhạy cảm với các tác động của glycoaid tim. Nên thận trọng khi sử dụng digoxin ở những bệnh nhân dùng những thuốc có thể gây hạ kali máu. Hạ kali máu cũng có thể đi kèm với suy dinh dưỡng, tiêu chảy, nôn và có thể cần phải giảm liều ở những bệnh nhân này.
Hạ magnesi máu và tăng calci máu cũng làm tăng độ nhạy của cơ tim với các glycoaid tim.
Bệnh tuyến giáp: Cần thận trọng khi dùng digoxin cho bệnh nhân bị bệnh tuyến giáp. Nên giảm liều ban đầu và liều duy trì digoxin khi chức năng tuyến giáp bất thường. Trong cường giáp có liên quan tới việc kháng digoxin, có thể phải tăng liều digoxin. Trong quá trình điều trị nhiễm độc giáp, nên giảm liều tối khi nhiễm độc giáp được kiểm soát.
Kèm hấp thu (bệnh đường tiêu hóa): Bệnh nhân mắc hội chứng kém hấp thu hoặc tái tạo hệ tiêu hóa có thể cần liều digoxin lớn hơn.
Khử rung tim bằng dòng điện một chiều:
Khử rung tim bằng dòng điện một chiều là phương pháp ưa thích trong điều trị rung nhĩ. Nguy cơ gây loạn nhịp nguy hiểm với sốc điện một chiều tăng lên rất nhiều khi có sự hiện diện của digitalis và tỷ lệ với năng lượng sốc điện sử dụng tương ứng.
Khi khử rung tim bằng dòng điện một chiều ở bệnh nhân đang dùng digoxin, nên ngưng thuốc trong 24 giờ trước khi thực hiện sốc điện. Trong trường hợp khẩn cấp, như ngưng tim, khi thất khử rung, năng lượng thấp nhất có hiệu quả nên được sử dụng. Khử rung tim bằng dòng điện một chiều không phù hợp trong điều trị loạn nhịp do glycoaid tim
Nhồi máu cơ tim: Không chống chỉ định sử dụng digoxin trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, khả năng loạn nhịp tim phát sinh ở những bệnh nhân hạ kali máu sau nhồi máu cơ tim và khả năng tim mạch không ổn định phải được lưu ý. Những giới hạn được áp dụng sau đó về khử rung tim bằng dòng điện một chiều cũng phải được ghi nhớ.
Suy tim sung huyết mạn tính: Mặc dù nhiều bệnh nhân bị suy tim sung huyết mạn tính được hưởng lợi từ việc sử dụng digoxin cấp, một số bệnh nhân không có cải thiện tình trạng huyết động rõ rệt, liên tục hoặc lâu dài. Do đó, điều quan trọng là phải đánh giá phản ứng của từng bệnh nhân khi dùng lâu dài digoxin.
Lưu ý: thành phần thuốc có chứa tá dược lactose do đó bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt Lapp-lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.
SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:
Thời kỳ mang thai:
Không có sẵn dữ liệu về việc liều digoxin có tác động gây quái thai hay không. Không có thông tin về tác dụng của digoxin đối với khả năng sinh sản ở người.
Không chống chỉ định dùng digoxin trong thai kỳ, mặc dù khó có thể dự đoán được liều lượng và kiểm soát ở phụ nữ có thai so với phụ nữ không mang thai với một số nhu cầu tăng liều digoxin trong thai kỳ. Như với các loại thuốc khác, chỉ sử dụng thuốc khi xem xét lợi ích lâm sàng dự kiến của việc dùng thuốc cho người mẹ cao hơn bất kỳ nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi.
Mặc dù có hiệp hội rộng với các digitalis trước khi sinh, không thấy có tác dụng phụ đáng kể nào ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh khi nồng độ digoxin huyết thanh mẹ được duy trì trong giới hạn bình thường. Tuy dự đoán tác dụng trực tiếp của digoxin trên cơ tử cung có thể dẫn đến sinh non và thiệu cân, nhưng không thể loại trừ ảnh hưởng của bệnh tim. Dùng digoxin cho người mẹ đã được ủng dụng thành công để điều trị nhịp tim chậm và suy tim sung huyết của thai nhi.
Tác dụng phụ ở thai nhi đã được báo cáo ở những bà mẹ bị nhiễm độc digitalis.
Thời kỳ cho con bú: Digoxin được bài tiết vào sữa mẹ, nhưng với liều điều trị bình thường không chắc có nguy cơ tác dụng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Không chống chỉ định dùng digoxin trong thời kỳ cho con bú.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:
Thuốc có thể gây rối loạn thị giác và các tác dụng không mong muốn tác động trên hệ thần kinh trung ương như ngủ lú mơ, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ lim, chóng mặt, mất phương hướng. Bệnh nhân cần tránh lái xe và vận hành máy móc nếu xảy ra tác dụng không mong muốn trên.
TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:
Thuốc chống loạn nhịp:
Amiodarone: nồng độ digoxin trong huyết tương tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời với amiodarone. Điều này là do giảm độ thanh thải qua thận và không qua thận của digoxin, kéo dài thời gian bán hủy và có khả năng do tăng hấp thu. Trẻ em đặc biệt nhạy cảm. Liều digoxin nên được giảm 1/3 đến 1/2 khi dùng đồng thời với amiodarone.
Disopyramide có thể thay đổi tác dụng trên tim mạch của digoxin và giảm sự phân bố của digoxin. Nên giảm liều khởi đầu của digoxin ở những bệnh nhân đang dùng disopyramide.
Flecainide: nồng độ digoxin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với flecainide. Điều này có thể có ý nghĩa lâm sàng chỉ ở những bệnh nhân có nồng độ digoxin trong huyết tương cao hoặc những người bị rối loạn chức năng nút nhĩ thất.
Moracizine: digoxin và moracizine có tác động cộng hợp trên dẫn truyền tim.
Propafenone: nồng độ digoxin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với propafenone. Có sự thay đổi đáng kể giữa các cá nhân về mức độ của tương tác này nhưng cần giảm liều digoxin và theo dõi các dấu hiệu ngộ độc digoxin trên bệnh nhân.
Quinidine: bài biết qua thận và không qua thận của digoxin giảm khi dùng đồng thời digoxin. Sự bài biết trong mật và gắn kết mô của digoxin cũng có thể giảm. Tác dụng xảy ra ngay khi quinidine được dùng cho bệnh nhân ổn định về digoxin và nồng độ digoxin trong huyết tương thường tăng gấp đôi trong vòng 8 ngày. Liều digoxin nên được giảm một nửa khi dùng thêm quinidine và nên xem xét khả năng thay thế thuốc chống loạn nhịp.
Kháng sinh:
Các kháng sinh macrolide, tetracycline: chuyển hóa của digoxin thành các chất chuyển hóa không hoạt tính trong đường tiêu hóa xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân. Sử dụng đồng thời với các kháng sinh nhóm macrolide (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, telithromycin), gentamicin hoặc tetracycline cho nhóm bệnh nhân này có thể làm tăng đáng kể trên lâm sàng nồng độ digoxin trong huyết tương.
Neomycin: sự hấp thu digoxin ở đường tiêu hóa bị ức chế bởi neomycin và nồng độ trong huyết tương giảm.
Rifampicin: sự chuyển hóa của digoxin có thể tăng khi phối hợp với rifampicin. Tương tác này có thể tăng ở bệnh nhân suy thận.
Trimethoprim: sự bài biết qua thận của digoxin giảm khi dùng đồng thời với trimethoprim. Tương tác này xảy ra đáng kể hơn ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy thận và cần theo dõi nồng độ digoxin trong huyết tương.
Amphotericin: hạ kali máu do dùng amphotericin có thể làm tăng độc tính digoxin. Bệnh nhân cần được theo dõi và bổ sung kali khi cần thiết.
Itraconazol: có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và có thể gây độc nếu không giảm liều digoxin. Itraconazol cũng có thể ức chế kháng tác dụng co cơ cương tính của digoxin.
Quinine, hydroxychloroquine và chloroquine có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương bằng cách giảm độ thanh thải không qua thận.
Thuốc chẹn kênh calci:
Dùng đồng thời diltiazem và digoxin có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và tăng độc tính, bệnh nhân cần được theo dõi.
Nifedipine có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương nhưng có sự thay đổi đáng kể trên từng bệnh nhân. Bệnh nhân dùng liều cao digoxin hoặc những bệnh nhân bị suy thận có nguy cơ cao nhất.
Nisoldipine cũng có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương nhưng amlodipine, felodipine, isradipine, lercanidipine, nicardipine, nimodipine và nitrendipine dường như không có tác động đáng kể dẫn nồng độ digoxin trong huyết tương nhưng nên thận trọng theo dõi các tác động khi dùng đồng thời.
Verapamil làm tăng nồng độ digoxin huyết tương bằng cách ức chế hoạt động bài ỉ ống thận và thanh thải không qua thận của digoxin. Nên giảm liều digoxin và theo dõi nồng độ trong huyết tương. Verapamil cũng có thể làm tăng block nhĩ thất và nhịp tim nhanh ở bệnh nhân dùng digoxin.
Muối calci và các chất tương tự vitamin D: Thêm tĩnh mạch các muối calci cho bệnh nhân dùng digoxin có thể dẫn đến loạn nhịp tim nguy hiểm và nên tránh. Các chất tương tự vitamin D cũng có thể làm tăng độc tính digoxin do tăng nồng độ calci trong huyết tương.
Thuốc tim mạch:
Các thuốc ức chế ACE và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể gây tăng kali máu, có thể làm giảm sự gắn kết với mô của digoxin dẫn đến nồng độ trong huyết thanh cao hơn. Những loại thuốc này cũng có thể gây suy giảm chức năng thận dẫn đến nồng độ digoxin trong huyết thanh tăng cao do bài biết thận giảm.
Dùng đồng thời với captopril có liên quan với sự gia tăng nồng độ digoxin huyết tương nhưng điều này chỉ có thể có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân suy chức năng thận hoặc suy tim sung huyết nặng.
Dùng telmisartan có liên quan với sự tăng nồng độ digoxin huyết tương và những bệnh nhân đang dùng cả hai thuốc này cần được theo dõi. Không có tương tác lâm sàng đáng kể được ghi nhận với các thuốc ức chế ACE hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác (cilazapril, enalapril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril và trandolapril; candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan và valsartan) nhưng nên thận trọng theo dõi những ảnh hưởng khi dùng đồng thời. Có nguy cơ tăng block nhĩ thất và nhịp tim chậm khi digoxin và thuốc chẹn beta được dùng đồng thời.
Nitroprusside và hydralazine làm tăng độ thanh thải thận của digoxin bằng cách tăng lưu lượng máu qua thận và sự bài biết ở ống thận và làm giảm nồng độ digoxin huyết tương.
Các thuốc dùng cho hệ thần kinh trung ương:
Cỏ St John's: nên tránh dùng đồng thời digoxin với cỏ St John's vì nồng độ trong huyết tương giảm đáng kể.
Nefazodone, trazodone: nồng độ digoxin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với nefazodone hoặc trazodone và có thể cần phải giảm liều digoxin.
Phenytoin làm tăng tổng độ thanh thải của digoxin và làm giảm thời gian bán thải, dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương. Không nên hiệm tĩnh mạch phenytoin để điều trị loạn nhịp tim do digitalis hoặc ở những bệnh nhân block tim nặng hoặc nhịp tim chậm rõ rệt do nguy cơ ngưng tim.
Topiramate: dùng đồng thời digoxin và topiramate làm giảm sinh khả dụng của digoxin và bệnh nhân cần được theo dõi.
Alprazolam và diazepam có thể làm giảm độ thanh thải digoxin, làm tăng nồng độ trong huyết tương. Bệnh nhân cần được theo dõi độc tính của digoxin, đặc biệt những bệnh nhân trên 65 tuổi.
Digoxin có thể gây tác động bất lợi đến việc kiểm soát ngắn hạn rối loạn không cụ thể ở những bệnh nhân được điều trị bằng lithi.
Thuốc kì tiêu: Giảm kali do acetazolamide, thuốc kì tiểu quai và thuốc kì tiểu thiazide ảnh hưởng đến tác dụng của digoxin lên cơ tim và cũng có thể ảnh hưởng nhỏ đến việc giảm bài tiết digoxin trong ống thận. Bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng hạ kali máu và bổ sung kali khi cần thiết. Spironolactone làm giảm bài biết digoxin qua thận, làm tăng nồng độ trong huyết tương. Nên giảm liều digoxin ở những bệnh nhân nhạy cảm.
Thuốc tác động trên đường tiêu hóa:
Thuốc kháng acid và chất hấp phụ: ví dụ cao lanh, có thể ức chế sự hấp thu digoxin qua đường tiêu hóa, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết tương. Có thể ngăn ngừa tương tác này bằng cách uống cách khoảng 2 giờ.
Carbenoxolone có thể gây lưu giữ nước và hạ kali máu, làm tăng nhạy cảm với độc tính digoxin.
Sự chuyển hóa của digoxin trong đường tiêu hóa bị ức chế bởi omeprazole, dẫn đến tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Tác động nhỏ hơn đã được nhận thấy với pantoprazole và rabeprazole.
Sucralfate làm giảm hấp thu digoxin qua đường tiêu hóa, làm giảm nồng độ trong huyết tương.
Nồng độ digoxin trong huyết tương có thể giảm khi dùng đồng thời với sulfasalazine do giảm hấp thu.
Những bệnh nhân dùng cả hai thuốc nên được theo dõi.
Không có sự tương tác giữa digoxin và hiến chất khác của mesalazine, balsalazide.
Thuốc kiểm soát lipid: Tăng nồng độ digoxin trong huyết tương đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng atorvastatin và có thể cần phải giảm liều digoxin. Mặc dù fluvastatin, pravastatin và simvastatin dường như không làm tăng đáng kể nồng độ digoxin trong huyết tương nhưng vẫn nên thận trọng theo dõi khi dùng đồng thời. Colestipol và colestyramin liên kết với digoxin trong đường tiêu hóa, làm giảm sự hấp thu và giảm nồng độ digoxin huyết tương. Có thể ngăn ngừa tương tác này bằng cách tách liều digoxin và nhựa trao đổi anion ra khoảng 2 giờ.
Thuốc giãn cơ: Không nên dùng edrophonium cho bệnh nhân cuồng động nhĩ và nhịp tim nhanh đang dùng digoxin vì sự kết hợp này có thể gây chậm nhịp tim quá mức và block nhĩ thất. Loạn nhịp tim nặng có thể biện triển ở những bệnh nhân dùng digoxin nếu cho dùng thêm suxamethonium và pancuronium do loại bỏ nhanh kali từ tế bào cơ tim. Nên tránh sử dụng đồng thời. Tizanidine có khả năng gây hạ huyết áp và nhịp tim chậm khi dùng đồng thời với digoxin.

NSAID: NSAID có khả năng gây suy thận, giảm độ thanh thải thận của digoxin với sự tăng nồng độ trong huyết tương. Aspirin, azapropazone, diclofenac, fenbufen, ibuprofen, indometacin và acid tiaprofenic đều cho thấy làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương nhưng điều này chỉ có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân suy chức năng thận. Etoricoxib, ketoprofen, meloxicam, piroxicam và rofecoxib không làm tăng nồng độ digoxin huyết tương. Bệnh nhân được điều trị bằng digoxin thường cần phải dùng NSAID và nồng độ digoxin trong huyết tương nên được theo dõi khi bắt đầu hoặc ngưng NSAID. Phenylbutazone kích thích chuyển hóa digoxin ở gan, do đó nên theo dõi nồng độ trong huyết tương của những loại thuốc này khi được dùng đồng thời.

Các loại thuốc khác:

Acarbose ức chế sự hấp thu digoxin trong đường tiêu hóa, dẫn đến nồng độ trong huyết tương thấp hơn.

Nồng độ digoxin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với prazosin.

Carbimazole hoặc penicillamine có thể làm giảm nồng độ digoxin trong huyết tương.

Những thay đổi trong chức năng tuyến giáp có thể ảnh hưởng đến sự nhạy cảm với digoxin độc lập với nồng độ trong huyết tương.

Tăng nồng độ digoxin huyết tương đã được báo cáo khi ciclosporin được dùng cho bệnh nhân đang dùng digoxin do giảm thải trừ qua thận. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều digoxin khi cần.

Corticosteroid gây mất kali, natri và giữ nước làm tăng nguy cơ ngộ độc digoxin và suy tim. Bệnh nhân dùng corticosteroid kéo dài nên được theo dõi chặt chẽ.

Nhiều loại thuốc gây độc tế bào làm tổn thương niêm mạc ruột, giảm hấp thu digoxin và giảm nồng độ trong huyết tương. Hiệu ứng này được đảo ngược ngay sau khi ngưng sử dụng thuốc độc tế bào.

Các chất chủ vận beta, chọn lọc có thể gây hạ kali máu làm tăng tính nhạy cảm với loạn nhịp tim do digoxin.

Dùng đồng thời với salbutamol cũng có liên quan với sự tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Thuốc kích thích thần kinh giao cảm có tác dụng dẫn truyền trực tiếp dương tính có thể thúc đẩy loạn nhịp tim và hạ kali máu, dẫn đến hoặc làm nặng hơn tình trạng loạn nhịp tim. Dùng đồng thời digoxin và thuốc kích thích thần kinh giao cảm có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Sự kết hợp có thể làm tăng tác dụng của digoxin khi dùng đồng thời:

Propantheline, epoprostenol, thuốc đối kháng thụ thể vasopressin (tolvaptan và conivaptan), carvedilol, ritonavir/ phác đồ chứa ritonavir, taleprevir, dronedarone, ranolazine, lapatinib và ticagrelor.

Việc sử dụng đồng thời digoxin và sennoside có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc digoxin ở những bệnh nhân suy tim.

Bệnh nhân dùng digoxin bị ảnh hưởng nhiều bởi tác động tăng kali máu do tăng nồng độ suxamethonium.

Dùng đồng thời lapatinib với digoxin dường uống dẫn đến tăng AUC của digoxin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời digoxin với lapatinib.

Sự kết hợp có thể làm giảm tác dụng của digoxin khi dùng đồng thời:

Thuốc kháng acid, một số thuốc nhuận tràng, cao lanh – pectin, acarbose, neomycin, penicillamine, rifampicin, một số cytostatic, metoclopramide, sulfasalazine, adrenaline, salbutamol, cholestyramine, phenytoin, cỏ St John (Hypericum perforatum), bupropion và những chất bổ sung dinh dưỡng qua đường ruột.

Bupropion và chất chuyển hóa chính của nó, có và không có digoxin, kích thích vận chuyển digoxin qua trung gian OATP4C1. Digoxin được xác định là chất nền cho OATP4C1 ở mặt đáy ngoài của các ống thận gần. Liên kết giữa bupropion và các chất chuyển hóa của nó đối với OATP4C1 có thể làm tăng vận chuyển digoxin và do đó làm tăng bài tiết digoxin qua thận.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn được phân theo tần suất có quy ước như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: mất bạch cầu hạt

Rất hiếm gặp: Giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch:

Chưa rõ tần suất: Phản ứng quá mẫn (ngứa, phát ban ban đỏ, nốt sần, mụn nước và phù mạch)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hiếm gặp: chán ăn

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: Trầm cảm

Hiếm gặp: Bệnh động kinh

Rất hiếm gặp: rối loạn tâm thần, mơ hồ

Chưa rõ tần suất: Mất phương hướng, mất trí nhớ, mê sảng, ảo giác thị giác và thính giác (đặc biệt là ở những bệnh nhân cao tuổi)

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: rối loạn hệ thần kinh trung ương, chóng mặt

Rất hiếm gặp: Nhức đầu, thờ ơ

Chưa rõ tần suất: Mệt mỏi, yếu đt, buồn ngủ, ác mộng, bồn chồn, căng thẳng, kích động

Rối loạn mắt:

Thường gặp: Rối loạn thị giác

Ít gặp: Mờ mắt, sợ ánh sáng, việc nhìn màu sắc có thể bị ảnh hưởng tuy không thường gặp, với các vật màu vàng hoặc ít thường xuyên hơn là xanh, đỏ, xanh dương, nâu hoặc trắng

Rối loạn tim mạch:

Thường gặp: Loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, nhịp đôi, nhịp ba, kéo dài PR, nhịp chậm xoang.

Rất hiếm gặp: Loạn nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh nhĩ (có hoặc không bị blốc), nhịp nhanh bộ nối, loạn nhịp thất, co tâm thất sớm, giảm đoạn ST.

Chưa rõ tần suất: Suy tim hoặc tiến triển suy tim, nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu, blốc xoang nhĩ.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy

Rất hiếm gặp: Thiếu máu cục bộ đường ruột, hoại tử ruột

Chưa rõ tần suất: Chán ăn, đau bụng

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: Phát ban da của chứng mề đay hoặc dạng tình hồng nhiệt có thể kèm tăng bạch cầu ưa eosin rõ rệt

Rối loạn hệ sinh sản:

Rất hiếm gặp: Tình trạng vú to ở nam giới có thể xảy ra khi dùng lâu dài

Rối loạn chung:

Rất hiếm gặp: Mệt mỏi, khó chịu, yếu đt.

Trẻ em:

Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của digoxin. Chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và rối loạn thần kinh trung ương có thể xảy ra tuy hiếm gặp, là những triệu chứng ban đầu của quá liều. Rối loạn nhịp tim là dấu hiệu thường gặp nhất khi quá liều digoxin. Thường gặp nhất là rối loạn dẫn truyền hoặc loạn nhịp nhanh trên thất, như nhịp nhanh nhĩ có hoặc không có blốc. Loạn nhịp thất ít gặp hơn. Nhịp chậm xoang có thể biểu hiện độc tính digoxin, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và dấu hiệu:

Các triệu chứng và dấu hiệu ngộ độc thường giống với các triệu chứng được mô tả trong phần tác dụng không mong muốn, nhưng có thể xảy ra thường xuyên và có thể nặng hơn.

Các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc digoxin xảy ra thường xuyên hơn với các nồng độ trên 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l) mặc dù có sự thay đổi đáng kể giữa những bệnh nhân khác nhau. Tuy nhiên, trong việc kết luận liệu các triệu chứng của bệnh nhân có phải do digoxin hay không, tình trạng làm sàng, nồng độ điện giải trong huyết thanh và chức năng tuyến giáp là những yếu tố quan trọng. Ở những bệnh nhân thẩm tách máu, sử dụng digoxin có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong; bệnh nhân có nồng độ kali trước thẩm phân thấp có nguy cơ cao nhất.

Người lớn: Ở người lớn không có bệnh tim, quan sát trên lâm sàng cho thấy quá liều digoxin từ 10 đến 15 mg là liều gây tử vong cho một nửa số bệnh nhân. Nếu liều digoxin hơn 25 mg dùng cho người lớn không bị bệnh tim, tử vong hoặc độc tính tiến triển chỉ đáp ứng với các phản đoạn kháng thể Fab gắn kết digoxin.

Những biểu hiện ở tim:

Các biểu hiện tim là dấu hiệu thường gặp và nghiêm trọng nhất khi ngộ độc cấp và mạn. Đính tác dụng trên tim thường là 3 đến 6 giờ sau khi dùng quá liều và có thể kéo dài trong 24 giờ sau đó hoặc lâu hơn. Độc tính của digoxin có thể dẫn đến bất kỳ loại loạn nhịp tim nào. Thường gặp nhiều rối loạn nhịp trong cùng một bệnh nhân. Bao gồm nhịp nhanh nhĩ kịch phát với blốc nhĩ thất biến đổi (AV), tăng nhịp bộ nối, rung nhĩ chậm (với nhịp thất thay đổi rất ít) và nhịp nhanh thất hai hướng.

Các cơn co thất sớm (PVC) thường là chứng loạn nhịp xảy ra sớm nhất và thường gặp nhất. Nhịp đôi hoặc nhịp ba cũng xảy ra thường xuyên.

Nhịp chậm xoang và những nhịp tim chậm khác rất thường gặp.

Blốc tim độ 1, 2, 3 và phân ly nhĩ thất cũng thường gặp.

Độc tính sớm chỉ có thể được biểu hiện bằng cách kéo dài khoảng PR.

Nhịp nhanh thất cũng có thể là biểu hiện của độc tính.

Ngưng tim do vô tâm thu hoặc rung tâm thất do ngộ độc digoxin thường gây tử vong.

Quá liều digoxin cấp tính có thể dẫn đến tăng kali máu nhẹ do ức chế bơm natri-kali (Na$^+$ - K$^+$). Hạ kali máu có thể góp phần gây độc tính.

Những biểu hiện không ở tim: Các triệu chứng tiêu hóa rất thường gặp ở cả ngộ độc cấp và mạn tính. Các triệu chứng trước biểu hiện tim ở khoảng 1/2 số bệnh nhân trong hầu hết các báo cáo. Chán ăn, buồn nôn và nôn đã được báo cáo với tỷ lệ lên đến 80%. Những triệu chứng này thường xuất hiện sớm khi dùng quá liều.

Biểu hiện thần kinh và thị giác xảy ra ở cả ngộ độc cấp và mạn tính. Chóng mặt, rối loạn thần kinh trung ương, mệt mỏi và khó chịu rất thường gặp. Rối loạn thị giác thường xuyên nhất là việc nhìn màu sắc (màu vàng xanh chiếm ưu thế). Những triệu chứng thần kinh và thị giác này có thể tồn tại ngay cả khi các dấu hiệu độc tính khác đã được giải quyết.

Trong ngộ độc mạn tính, các triệu chứng không đặc hiệu không ở tim, ví dụ tình trạng khó chịu và yếu đt, có thể chiếm ưu thế.

Trẻ em:

Trẻ em từ 1 đến 3 tuổi không có bệnh tim, quan sát lâm sàng cho thấy quá liều digoxin từ 6 đến 10 mg là liều dẫn đến tử vong ở 1/2 số bệnh nhân.

Nếu trẻ em từ 1 đến 3 tuổi không có bệnh tim uống hơn 10 mg digoxin thì toàn bộ bệnh nhân sẽ tử vong khi không được điều trị với phân đoạn Fab.

Hầu hết các biểu hiện ngộ độc mạn tính ở trẻ em xảy ra trong hoặc ngay sau khi quá liều digoxin.

Những biểu hiện ở tim:

Loạn nhịp tim tương tự hoặc loạn nhịp kết hợp xảy ra ở người lớn cũng có thể xảy ra ở bệnh nhi. Nhịp nhanh xoang, nhịp nhanh trên thất, và rung nhĩ nhanh ít gặp hơn ở trẻ em.

Bệnh nhi có nhiều khả năng xuất hiện rối loạn dẫn truyền nhĩ thất biến đổi (AV) hoặc nhịp chậm xoang.

Ngoại tâm thu thất ít gặp hơn, tuy nhiên khi quá liều lớn, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất và rung thất đã được báo cáo.

Ở trẻ sơ sinh, nhịp chậm xoang hoặc ngừng xoang và / hoặc kéo dài khoảng PR là những dấu hiệu thường xuyên của ngộ độc. Nhịp chậm xoang thường gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Ở trẻ lớn hơn, blốc nhĩ thất biến đổi là những rối loạn dẫn truyền thường gặp nhất.

Bất kỳ rối loạn nhịp tim hoặc thay đổi trong dẫn truyền tim tiến triển ở trẻ em dùng digoxin nên được giả định là do digoxin, cho đến khi có thêm các đánh giá khác.

Những biểu hiện không ở tim:

Các biểu hiện thường gặp không ở tim tương tự như ở người lớn là đường tiêu hóa, thần kinh trung ương và thị giác. Tuy nhiên, buồn nôn và nôn ít gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Ngoài các tác dụng không mong muốn ở liều khuyến cáo, giảm cân ở nhóm bệnh nhân cao tuổi và kém phát triển ở trẻ em, đau bụng do thiếu máu cục bộ động mạch mạc treo, buồn ngủ và rối loạn hành vi bao gồm các biểu hiện tâm thần đã được báo cáo khi quá liều.

Điều trị:

Sau khi mới uống quá liều, ngẫu nhiên hoặc cố ý, ban đầu có thể giảm hấp thu bằng cách rửa dạ dày. Rửa dạ dày làm tăng trương lực phế vị và có thể thúc đẩy hoạt làm trầm trọng thêm tình trạng loạn nhịp. Cân nhắc khi điều trị bằng atropine trước nếu có rửa dạ dày. Điều trị bằng kháng thể kháng digitalis Fab thường cho thấy không cần thiết rửa dạ dày. Trong những trường hợp hiếm gặp khi rửa dạ dày được chỉ định, chỉ nên được thực hiện bởi những nhân viên có đào tạo chuyên môn phù hợp.

Bệnh nhân uống lượng lớn digitalis nên dùng liều than hoạt tính lớn hơn để ngăn sự hấp thu và liên kết digoxin trong ruột trong quá trình tái tuần hoàn ruột.

Nếu có hiện tượng hạ kali máu, cần điều chỉnh bổ sung kali bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, tùy thuộc vào mức độ khẩn cấp của tình trạng này. Trong trường hợp uống lượng lớn digoxin, có thể tăng kali máu do phóng thích kali từ cơ xương. Trước khi dùng kali trong quá liều digoxin, phải biết trước nồng độ kali huyết thanh.

Nhịp tim chậm có thể đáp ứng với atropin nhưng có thể cần tạo nhịp tim tạm thời. Loạn nhịp thất có thể đáp ứng với lignocaine hoặc phenytoin.

Thẩm tách máu không đặc biệt hiệu quả trong việc loại bỏ digoxin khỏi cơ thể khi ngộ độc có khả năng đe dọa tính mạng.

Kháng thể đặc hiệu kháng digoxin Fab là phương pháp điều trị đặc hiệu khi ngộ độc digoxin và rất hiệu quả. Nhanh chóng đảo ngược các biến chứng có liên quan đến ngộ độc nặng digoxin, digitoxin và các glycosid liên quan khi dùng các phân đoạn kháng thể đặc hiệu (từ cừu) kháng digoxin (Fab) đường tiêm tĩnh mạch.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn nhịp tim, glycosid tim, glycosid digitalis.

Mã ATC: Digoxin: C01AA05

Cơ chế hoạt động:

Digoxin làm tăng khả năng co bóp của cơ tim thông qua hoạt động trực tiếp. Tác dụng này tỷ lệ thuận với liều ở phạm vi nhỏ hơn và một số tác dụng đạt được với liều khá thấp; nó xảy ra cả với cơ tim bình thường mặc dù sau đó hoàn toàn không có lợi ích sinh lý. Tác động chính của digoxin là ức chế adenosine triphosphatase, và do đó hoạt động trao đổi natri – kali (Na$^+$ – K$^+$), sự thay đổi phân bố ion qua màng tạo nên dòng ion calci tăng cường và do đó làm tăng sự sẵn có của calci tại thời điểm khớp nối kích thích co. Do đó, hiệu lực của digoxin có thể tăng lên đáng kể khi nồng độ kali ngoại bào thấp, khi tăng kali máu sẽ có tác động ngược lại.

Digoxin ức chế cơ chế trao đổi Na$^+$ – K$^+$ trên các tế bào của hệ thần kinh tự chủ, kích thích chúng tác dụng gián tiếp lên hoạt động tim. Việc tăng phát ra các xung giao cảm làm giảm trương lực giao cảm và giảm tốc độ dẫn xung qua tâm nhĩ và nút nhĩ thất. Do đó, tác dụng có lợi của digoxin là giảm tốc độ tâm thất.

Dùng đường tiêm tĩnh mạch cho tác động dược lý đáng kể trong vòng 5 đến 30 phút, trong khi sử dụng đường uống, tác động bắt đầu có trong vòng 0,5 đến 2 giờ.

Tác dụng dược lực học:

Thử nghiệm PROVED được thiết kế để xác định hiệu quả của digoxin ở 88 bệnh nhân suy tim mạn ổn định, nhịp đều trong bình. Việc ngưng digoxin hoặc tiếp tục sử dụng được thực hiện trong một thử nghiệm tiến cứu, ngẫu nhiên, mù đôi, có giả được đối chứng trên bệnh nhân suy tim mạn ổn định từ nhẹ đến trung bình đến rối loạn chức năng tâm thu thất trái có nhịp xoang bình thường và được điều trị lâu dài bằng thuốc lợi tiểu và digoxin.

Bệnh nhân ngưng digoxin cho thấy khả năng gắng sức tối đa xấu đi (p = 0,003) tăng tỷ lệ điều trị thất bại (p = 0,039) và giảm thời gian điều trị thất bại (p = 0,037). Những bệnh nhân tiếp tục nhận digoxin có thể trong thấp hơn (p = 0,044) và nhịp tim thấp hơn (p = 0,003) và phân suất tống máu thất trái cao hơn (p = 0,016). Tỷ lệ phần trăm tổng số người tham gia có một hoặc nhiều tác dụng ngoại ý tương tự nhau ở hai nhóm: 59% ở nhóm giả dược và 69% ở nhóm digoxin. Các tác dụng ngoại ý không được nêu rõ.

Thử nghiệm RADIANCE đã kiểm tra ảnh hưởng của việc ngưng digoxin ở những bệnh nhân suy tim ổn định với NYHA độ II và III, những người đang dùng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE. 178 bệnh nhân ban đầu được ổn định khi dùng kết hợp captopril hoặc enalapril, thuốc lợi tiểu và digoxin, sau đó được phân ngẫu nhiên để tiếp tục dùng digoxin hoặc thay đổi thành giả dược. Nguy cơ tương đối của bệnh xấu đi ở nhóm giả dược là 5,9 so với nhóm vẫn dùng digoxin. Ngưng digoxin đi kèm với các triệu chứng xấu đi, giảm khả năng gắng sức và giảm chất lượng cuộc sống, cho thấy bệnh nhân suy tim xung huyết (CHF) có nguy cơ cao khi ngưng thuốc mặc dù tiếp tục điều trị bằng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE. Khoảng 56% trong nhóm giả dược và 49% trong nhóm digoxin có các tác dụng phụ nhưng không nêu rõ.

Trong thử nghiệm DIG, 6800 bệnh nhân suy tim được phân bố ngẫu nhiên để dùng digoxin hoặc giả dược. Không nhận thấy có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa các bệnh nhân dùng digoxin và những người được cho dùng giả dược. Trong nhóm digoxin, có xu hướng làm giảm nguy cơ tử vong do tiến triển suy tim xấu đi (tỷ lệ nguy cơ, 0,88; khoảng tin cậy 95%, 0,77 đến 1,01; p = 0,06). Tuy nhiên, những bệnh nhân dùng digoxin có số lượng nhập viện ít hơn đáng kể (p <0,001) khi thuốc được dùng với thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE. Liệu pháp digoxin có lợi nhất ở những bệnh nhân có phân suất tống máu ≤ 25%, bệnh nhân có tim lớn (tỷ lệ tim phổi > 0,55), và bệnh nhân suy tim độ III hoặc IV theo phân loại NYHA. Trong nghiên cứu DIG, 11,9% bệnh nhân trong nhóm digoxin và 7,9% bệnh nhân nhóm giả dược nghỉ ngơi có độc tính digoxin, các triệu chứng thường gặp nhất là các cơn rung tâm thất mới phát, loạn nhịp thần thất, nhịp tim nhanh hoặc tăng blốc nhĩ thất.

Nghiên cứu AFFIRM liên quan đến tổng số 4060 bệnh nhân được so sánh ngẫu nhiên, đa trung tâm, so sánh hai chiến lược điều trị ở bệnh nhân rung nhĩ và có nguy cơ đột quỵ hoặc tử vong cao. Điểm kết thúc là tỷ lệ tử vong chung. Có 356 ca tử vong trong số các bệnh nhân được chỉ định kiểm soát nhịp tim (amiodarone, disopyramide, flecainide, moricizine, procainamide, propafenone, quinidin, sotalol, và kết hợp các loại thuốc này) và 310 ca tử vong trong số những người được chỉ định kiểm soát tốc độ tim (β-blockers , thuốc chẹn kênh calci (verapamil và ditliazem), digoxin, và kết hợp các loại thuốc này) (tỷ lệ tử vong sau 5 năm, 23,8% và 21,3%, tỷ lệ nguy cơ, 1,15 [khoảng tin cậy 95%, 0,99 đến 1,34]; p = 0,08). Nhiều bệnh nhân trong nhóm kiểm soát nhịp tim phải nhập viện hơn trong nhóm kiểm soát tốc độ, và có nhiều tác dụng phụ bất lợi hơn ở nhóm kiểm soát nhịp tim.

Những thay đổi về khả năng co bóp tim gián tiếp cũng là kết quả từ những thay đổi trong tính mạch do hoạt động tự chủ thay đổi và kích thích tính mạch trực tiếp. Tác động lẫn nhau giữa hoạt động trực tiếp và gián tiếp điều chỉnh tổng đáp ứng tuần hoàn, điều này không giống nhau giữa các đối tượng. Khi có loạn nhịp trên thất, việc làm chậm tiến trình dẫn truyền nhĩ thất qua trung gian thần kinh là tối quan trọng.

Mức độ kích hoạt thần kinh nội tiết xảy ra ở bệnh nhân suy tim có liên quan đến suy giảm tim lâm sàng và tăng nguy cơ tử vong. Digoxin làm giảm hoạt hóa của cả hệ thần kinh giao cảm và hệ renin-angiotensin độc lập với các hoạt động hướng cơ, và do đó có thể ảnh hưởng thuận lợi đến sự sống còn. Dù điều này đạt được thông qua hiệu ứng ức chế giao cảm trực tiếp hay bằng cơ chế tái nhạy cảm phản xạ cảm áp vẫn chưa rõ ràng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Tmax dùng đường uống là 2 - 6 giờ. Khi uống, digoxin được hấp thụ từ dạ dày và phần trên của ruột non. Khi digoxin được uống sau bữa ăn, tốc độ hấp thu chậm lại, nhưng tổng lượng digoxin được hấp thu thường không thay đổi. Tuy nhiên, khi uống với bữa ăn nhiều chất xơ, lượng hấp thu qua đường uống có thể giảm. Sinh khả dụng của digoxin dùng đường uống là khoảng 63% ở dạng viên nén.

Phân bố:

Sự phân bố ban đầu của digoxin từ trung tâm đến ngoại biên thường kéo dài từ 6 đến 8 giờ. Tiếp theo là giảm dần nồng độ digoxin trong huyết thanh, phụ thuộc vào việc thải trừ digoxin khỏi cơ thể. Thể tích phân bố rất lớn (Vdss = 510 lít ở những người tình nguyện khỏe mạnh), cho thấy digoxin có liên kết lớn với các mô cơ thể. Nồng độ digoxin cao nhất được thấy ở tim, gan và thận, trong tim trung bình cao gấp 30 lần trong tuần hoàn toàn thân. Dù nồng độ trong cơ xương thấp hơn nhiều, nhưng cơ xương chiếm tới 40% tổng trọng lượng cơ thể. Trong tỷ lệ nhỏ digoxin lưu thông trong huyết tương, khoảng 25% liên kết với protein.

Chuyển hóa:

Phần lớn digoxin được bài tiết qua thận dưới dạng không đổi, mặc dù một phần nhỏ liều được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa có hoạt tính và không hoạt tính. Các chất chuyển hóa chính của digoxin là dihydrodigoxin và digoxygenin.

Thải trừ:

Đường thải trừ chính là bài tiết qua thận dưới dạng không đổi.

Digoxin là chất nền cho P-glycoprotein. Là một protein vận chuyển ra nằm trên màng tế bào ruột, P-glycoprotein có thể hạn chế sự hấp thu digoxin. P-glycoprotein trong ống thận gần đường như là một yếu tố quan trọng trong việc thải trừ digoxin qua thận.

Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch cho những người tình nguyện khỏe mạnh, từ 60 đến 75% liều digoxin được thu lại dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu khi theo dõi trong sáu ngày. Tổng thanh thải cơ thể của digoxin đã được chứng minh là có liên quan trực tiếp đến chức năng thận, và phần trăm mất đi hàng ngày là một hàm số của độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải tổng và thanh thải thận của digoxin là 193 ± 25 ml/phút và 152 ± 24 ml/phút ở nhóm đối chứng khỏe mạnh.

Ở một tỷ lệ nhỏ các cá nhân, digoxin dùng đường uống được chuyển đổi thành dạng không hoạt tính đối với tim (các chất biến đổi của digoxin hoặc DRP – digoxin reduction products) bởi vi khuẩn đại tràng ở đường tiêu hóa. Ở những đối tượng này trên 40% liều có thể được bài tiết dưới dạng DRP trong nước tiểu. Độ thanh thải thận của hai chất chuyển hóa chính, dihyrodigoxin và digoxygenin, lần lượt là 79 ± 13 ml/phút và 100 ± 26 ml/phút.

Tuy nhiên, trong phần lớn các trường hợp, thải trừ digoxin chủ yếu là bài tiết qua thận dưới dạng không đổi.

Thời gian bán thải của digoxin ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường là 30 đến 40 giờ.

Vì thuốc chủ yếu liên kết với các mô hơn là lưu thông trong máu, digoxin không được loại bỏ khỏi cơ thể một cách hiệu quả thông qua hệ thống cầu nối tim phổi. Hơn nữa, chỉ khoảng 3% liều digoxin được đưa ra khỏi cơ thể trong 5 giờ thẩm tách máu.

Những nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Trẻ em:

Trong giai đoạn mới sinh, độ thanh thải thận của digoxin giảm và phải điều chỉnh liều phù hợp. Điều này đặc biệt rõ rệt ở trẻ sinh non vì thanh thải thận phản ánh sự trưởng thành của chức năng thận. Độ thanh thải digoxin là 65,6 ± 30 ml/phút/1,73m^2 ở ba tháng, so với chỉ 32 ± 7 ml/phút/1,73m^2 ở một tuần tuổi. Khoảng 12 tháng độ thanh thải digoxin được báo cáo là 88 ± 43 ml/phút/1,73m^2. Ngoài giai đoạn mới sinh, trẻ em thường cần liều lớn hơn so với người lớn dựa trên trọng lượng cơ thể và diện tích bề mặt cơ thể.

Suy thận:

Thời gian bán thải của digoxin kéo dài ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận, và ở những bệnh nhân vô niệu có thể đến 100 giờ.

Suy gan:

Suy gan ít ảnh hưởng đến độ thanh thải digoxin.

Người cao tuổi:

Sự giảm chức năng thận liên quan đến tuổi tác ở những bệnh nhân cao tuổi có thể dẫn đến tỷ lệ thanh thải digoxin thấp hơn ở những người trẻ hơn, với tỷ lệ thanh thải digoxin được báo cáo ở người cao tuổi là 53 ml/phút/1,73m^2.

Giới tính:

Độ thanh thải của digoxin ở nữ ít hơn 12% - 14% so với nam và có thể cần được xem xét khi tính liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 30 viên nén.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Điều kiện bảo quản: nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 3/2

601 Cách Mạng Tháng Tám, P.15, Quận 10, TP.HCM

Sản xuất tại chi nhánh CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 3/2

số 930 C2, đường C, KCN Cát Lái, Cụm II, P. Thạnh Mỹ Lợi, Quận 2, TP.HCM

Điện thoại: 39700025 - 37422612 * Fax: 39700182

Email: duocpham32@ft-pharma.com * Website: www.ft-pharma.com