

Những dấu hiệu và triệu chứng chung nhất là mắt nước, mắt cân bằng chất điện giải. Phải ngừng dùng thuốc và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu mới uống amilorid, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu kali huyết tăng, phải dùng các biện pháp hữu hiệu để giảm kali huyết.

Cập nhật lần cuối: 2018.

AMIODARON

Tên chung quốc tế: Amiodarone.

Mã ATC: C01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Ống tiêm: 150 mg/3 ml.

Chú ý: Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydroclorid.

Được lực học

Amiodaron là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron phức tạp và khác với tác dụng của các thuốc chống loạn nhịp tim khác hiện có. Nghiên cứu trên động vật cho thấy amiodaron có tác dụng ngăn chặn và/hoặc loại bỏ được các loạn nhịp tim gây ra trong thực nghiệm.

Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Amiodaron chủ yếu là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III nhưng cũng có tác dụng giống các nhóm khác, bao gồm một số tác dụng chống loạn nhịp tim của nhóm I. Tác dụng chủ yếu của amiodaron trên cơ tim là kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ có hiệu quả dẫn tới chậm quá trình tái cực. Amiodaron ngăn cản ion natri ngoài tế bào đi vào tế bào thông qua kênh natri nhanh, như vậy làm giảm tốc độ khử cực tối đa của pha 0 của điện thế hoạt động. Giống các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, amiodaron được cho là phối hợp với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và ức chế phục hồi sau tái cực một thời gian và tác dụng chính phụ thuộc điện thế bị phân tách tiếp theo ra khỏi kênh Na. Amiodaron ít có ái lực đối với kênh natri nhanh hoạt hóa.

Tác dụng trên dẫn truyền tim và thời kỳ trơ: Amiodaron kéo dài thời kỳ trơ cơ tim, bao gồm nhĩ, thất, hệ thống His-Purkinje, nút xoang, nút nhĩ - thất cũng như các đường phụ. Tác dụng của amiodaron đến dẫn truyền cơ tim chưa được rõ lắm, nhưng thuốc làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều hoặc sau khi uống lâu ngày. Sự giảm này phụ thuộc vào tần số tim. Giảm dẫn truyền nhĩ - thất càng lớn khi tần số tim càng nhanh.

Tác dụng của amiodaron trên tính trơ và dẫn truyền trong tim biểu hiện bằng tăng khoảng PR và QT. Sau khi uống thuốc lâu ngày, PR và QT điều chỉnh theo tần số tim (QTc) tăng trung bình khoảng 10 - 17% và 10 - 23%, tương ứng. QT kéo dài do amiodaron hiếm khi gây loạn nhịp.

Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron khi tiêm tĩnh mạch và khi uống lâu ngày khác nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều, tác dụng chủ yếu của thuốc là ở trên nút nhĩ - thất với kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu và kéo dài thời gian dẫn truyền trong nút, còn khi uống lâu ngày, thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ ở nhĩ, thất và nút nhĩ - thất đều kéo dài.

Tác dụng đối với nút xoang: Amiodaron thường làm suy giảm chức năng nút xoang. Khi uống lâu ngày, tần số xoang giảm khoảng 10 - 20%; nhưng sau tiêm tĩnh mạch 1 liều, thay đổi của nhịp xoang không rõ ràng. Nhịp xoang chậm hoặc ngừng xoang hoặc block tim

có thể xảy ra ở một số người bệnh. Amiodaron làm giảm tính tự động nút xoang: Amiodaron có thể làm giảm một phần tính tự động do làm tăng thời gian điện thế hoạt động và làm giảm độ dốc khử cực tâm trương ở nút xoang.

Amiodaron tác dụng lên hệ thống His-Purkinje và cả các đường phụ dẫn truyền của nút nhĩ - thất và cơ chế vòng vào lại. Tác dụng điện sinh lý của amiodaron lên các đường dẫn truyền phụ, nút nhĩ - thất, hệ thống His-Purkinje và/hoặc cơ nhĩ và thất, có thể góp phần ngăn chặn và làm hết cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất do vòng vào lại.

Tác dụng kháng adrenalin: Amiodaron ức chế không cạnh tranh với đáp ứng alpha và beta adrenergic khi có kích thích giao cảm và dùng catecholamin. Các dữ liệu *in vitro* và *in vivo*, cho thấy thuốc đối kháng không cạnh tranh với tác dụng tim mạch (như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng tiêu thụ oxy cơ tim) gây ra do epinephrin, norepinephrin, và/hoặc isoproterenol. Cơ chế chính xác ức chế adrenalin còn chưa rõ. Tuy vậy, hoạt tính kháng adrenalin của amiodaron có thể góp phần làm thuốc có hiệu quả chống loạn nhịp và chống đau thắt ngực.

Tác dụng sinh loạn nhịp: Giống như các thuốc chống loạn nhịp khác, amiodaron có thể làm loạn nhịp nặng lên hoặc gây ra các loạn nhịp mới. Thuốc có thể gây rung thất, loạn nhịp nhanh thất kéo dài, tăng kháng với sốc điện, và nhịp nhanh thất không điển hình (xoắn đỉnh).

Tác dụng tim mạch: Amiodaron thường làm thư giãn cơ tim và cơ trơn mạch máu, do đó làm giãn mạch toàn thân và mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg amiodaron, huyết áp động mạch, sức cản mạch ngoại vi và mạch vành, áp lực cuối tâm trương thất trái (LVEDP) thường giảm, trong khi đó, lưu lượng vành có thể tăng nhất thời và chỉ số tim có thể tăng nhẹ. Giãn mạch một phần có thể do tác dụng giãn mạch của chất polysorbat 80 có trong dung dịch tiêm. Amiodaron làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng bảo vệ cơ tim thiếu máu. Tiêu thụ oxy cơ tim giảm có thể do giảm tần số tim, sức cản mạch ngoại vi và có thể do cả giảm cơ bóp cơ tim. Tác dụng đối với tuyến giáp: Amiodaron ức chế men khử iod ngoài giáp, dẫn đến giảm chuyển đổi ở ngoại vi thyroxin (T_4) thành triiodothyronin (T_3). Nồng độ trong huyết thanh của thyrotropin (TSH, hormon kích thích giáp) thường tăng lúc đầu nhưng trở lại mức ban đầu hoặc thấp hơn trị số ban đầu trong vòng vài tháng cho đến 1 năm mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Bất kể có thay đổi nồng độ hormon giáp trong huyết thanh, đa số người bệnh dùng amiodaron vẫn có tuyến giáp hoạt động bình thường. Tuy nhiên giảm năng hoặc tăng năng giáp vẫn có thể xảy ra.

Các tác dụng khác: Amiodaron ức chế hoạt tính của phospholipase (như phospholipase A_1 , A_2 , và C) *in vitro*. Tuy nhiên, sản sinh các phức hợp amiodaron-phospholipid trong một số cơ quan có thể gây ra các ADR.

Amiodaron về lý thuyết ức chế hoạt tính của α -galactosidase trong tế bào.

Do ADR của amiodaron có tiềm năng gây tử vong và khó khăn trong xử trí khi dùng amiodaron, nên trước đây amiodaron không được coi là thuốc hàng đầu để điều trị loạn nhịp thất đe dọa tính mạng mà thường chỉ dùng khi các thuốc chống loạn nhịp khác được coi là không có hiệu quả hoặc không dung nạp được. Tuy vậy, hiện nay amiodaron được coi là thuốc được ưa thích để điều trị các loại loạn nhịp thất đe dọa tính mạng, một phần vì hiệu quả tương đương hoặc hơn và ít có nguy cơ gây loạn nhịp hơn. Ngoài ra, amiodaron là một trong số ít thuốc chống loạn nhịp nhanh thất được coi là có thể chấp nhận được đối với người cao tuổi và đối với người có chức năng tim suy giảm dần. Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện và do thầy thuốc có kinh nghiệm.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, amiodaron hấp thu chậm và thay đổi ở đường tiêu hóa; sinh khả dụng tuyệt đối trung bình 50% (phạm vi: 22 - 86%). Nồng độ trong huyết tương khi dùng 1 liều thay đổi nhiều giữa các cá thể. Sau khi uống, C_{max} thường đạt được trong vòng 3 - 7 giờ. Thời gian thuốc bắt đầu tác dụng chống loạn nhịp thay đổi nhiều, đáp ứng điều trị thường không rõ cho tới 1 - 3 tuần sau khi điều trị, ngay cả khi dùng liều tấn công. Thời gian tác dụng chống loạn nhịp thường kéo dài 10 - 150 ngày sau khi ngừng liệu pháp dài ngày. Thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố: Sau khi uống dài ngày, amiodaron và N-desethylamiodaron phân bố vào nhiều mô và dịch cơ thể, nhưng qua nhau thai ít, có vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc ở mô thường vượt quá nồng độ thuốc trong huyết tương cùng lúc. Sau liệu pháp dài ngày, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nhiều so với nồng độ thuốc không chuyển hóa ở hầu hết các mô, trừ mô mỡ. Thuốc gắn vào protein khoảng 96%.

Chuyển hóa: Amiodaron được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4, và cũng bởi CYP2C8. Amiodaron và chất chuyển hóa của nó, N-desethylamiodaron, thể hiện *in vitro* khả năng ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, và CYP2C8. Amiodaron và N-desethylamiodaron cũng có khả năng ức chế một số chất vận chuyển như P-gp và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT2) (một nghiên cứu cho thấy sự gia tăng 1,1% nồng độ creatin - một cơ chất của OCT2). Các dữ liệu *in vivo* mô tả các tương tác của amiodaron với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 và P-gp.

Thuốc chuyển hóa mạnh, có thể ở gan và ruột và/hoặc niêm mạc đường tiêu hóa thành ít nhất 1 chất chuyển hóa chính, N-desethylamiodaron, chất chuyển hóa này có hoạt tính điện sinh lý và chống loạn nhịp tương tự như amiodaron.

Thải trừ: Thuốc và chất chuyển hóa N-desethylamiodaron thải trừ hầu như hoàn toàn vào phân qua đường mật. Nửa đời của amiodaron dài hơn nhiều khi dùng nhiều liều so với liều đơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất, nửa đời thải trừ trung bình là 25 ngày (9 - 47 ngày); nửa đời thải trừ của N-desethylamiodaron lớn hơn hoặc bằng của amiodaron. Sau khi uống nhiều ngày, nửa đời thải trừ trung bình là 53 ngày, của N-desethylamiodaron trung bình 57 - 61 ngày. Độ thanh thải có thể nhanh hơn ở trẻ em và giảm ở người cao tuổi (> 65 tuổi). Thăm phân không loại được thuốc và chất chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị các rối loạn nhịp nghiêm trọng khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định (được điều trị trong bệnh viện hoặc dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa): loạn nhịp nhanh liên quan đến Hội chứng Wolff-Parkinson-White; cuồng nhĩ hoặc rung nhĩ; tất cả các thể loạn nhịp nhanh có tính chất kịch phát bao gồm nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất và nhịp nhanh vào lại nút, rung thất.

Rung thất hoặc nhịp nhanh thất vô mạch kháng khử rung tim (đối với hồi sức tim phổi).

Chống chỉ định

Sốc tim.

Hội chứng suy nút xoang, block nhĩ - thất độ 2 và độ 3, nhịp tim chậm dẫn đến ngất (trừ khi đặt máy tạo nhịp).

Tiền sử hoặc hiện tại có rối loạn chức năng tuyến giáp.

Tránh tiêm tĩnh mạch trong suy hô hấp nặng, trụy mạch hoặc giảm huyết áp nặng.

Tránh tiêm cả liều một lúc (bolus) trong các trường hợp hạ huyết áp, suy tim sung huyết hoặc bệnh cơ tim.

Sử dụng đồng thời với thuốc có thể gây xoắn đỉnh (xem mục Tương tác thuốc).

Mẫn cảm đã biết với amiodaron hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc, bao gồm cả iod.

Phụ nữ mang thai và cho con bú - Chỉ được phép sử dụng trong những trường hợp đặc biệt nguy hiểm đến tính mạng.

Tất cả những chống chỉ định trên không áp dụng khi sử dụng amiodaron để hồi sức tim phổi do rung thất kháng khử rung.

Thận trọng

Amiodaron có thể gây ra các ADR bất lợi nghiêm trọng ảnh hưởng đến mắt, tim, phổi, gan, tuyến giáp, da và hệ thần kinh ngoại biên. Do có độc tính cao, có tiềm năng gây độc tử vong, nên amiodaron phải được dùng ở bệnh viện, dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm.

Vì ADR thường liên quan đến liều dùng, nên duy trì liều tối thiểu có tác dụng.

Trước khi phẫu thuật, bác sĩ gây mê cần được thông báo rằng bệnh nhân đang dùng amiodaron.

Các rối loạn về tim

Tác dụng dược lý của amiodaron gây ra thay đổi điện tâm đồ: kéo dài QT (liên quan đến tái cực kéo dài) với sự phát triển có thể của sóng U và sóng T bị biến dạng; những thay đổi này không phản ánh độc tính.

Ở người cao tuổi, nhịp tim có thể giảm rõ rệt.

Nên ngừng điều trị trong trường hợp khởi phát block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, block xoang nhĩ, hoặc block 2 nhánh.

Liều quá cao có thể dẫn đến nhịp chậm nghiêm trọng và rối loạn dẫn truyền với sự xuất hiện của nhịp tự thất, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trong khi điều trị bằng digitalis. Nên ngừng điều trị với amiodaron trong những trường hợp này. Nếu cần thiết có thể sử dụng các chất kích thích beta-adrenergic hoặc glucagon. Do nửa đời thải trừ của amiodaron kéo dài, nếu nhịp tim chậm nghiêm trọng và có triệu chứng thì nên xem xét đặt máy tạo nhịp.

Tần suất của các biến cố tiền loạn nhịp khi sử dụng amiodaron là thấp. Loạn nhịp mới hoặc nặng thêm loạn nhịp đang được điều trị, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Tiền loạn nhịp thường xảy ra trong tình trạng có các yếu tố tiền kéo dài QT như tương tác thuốc và/hoặc rối loạn điện giải. Nguy cơ xoắn đỉnh cũng có vẻ thấp hơn với amiodaron so với các thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác, có thể là do các tác động bổ sung của amiodaron như chặn kênh calci.

Các rối loạn nội tiết

Amiodaron có thể gây cường giáp hoặc suy giáp. Nên tránh sử dụng amiodaron ở những bệnh nhân nhạy cảm với iod, hoặc có bằng chứng hoặc tiền sử rối loạn tuyến giáp.

Chức năng tuyến giáp nên được theo dõi thường xuyên để phát hiện cường giáp hoặc suy giáp do amiodaron. Đo nồng độ thyroxin, tri-iodothyronin và thyrotrophin (hormon kích thích tuyến giáp; TSH) nên được thực hiện cùng với các theo dõi lâm sàng. Bệnh nhân nên được kiểm tra mỗi 6 tháng trong suốt thời gian điều trị, và kéo dài tới vài tháng sau khi ngừng thuốc.

Các rối loạn về mắt

Nếu nhìn mờ hoặc giảm thị lực xảy ra, nên khám mắt toàn diện kịp thời. Sự xuất hiện của bệnh thần kinh thị giác và/hoặc viêm thần kinh thị giác đòi hỏi ngừng amiodaron do nguy cơ tiến triển đến mù lòa. Thông thường, khám mắt được khuyến cáo thực hiện hàng năm.

Các rối loạn gan mật

Amiodaron có thể liên quan đến một loạt các tác động về gan, bao gồm xơ gan, viêm gan, vàng da và suy gan. Một số trường hợp tử vong đã được báo cáo, chủ yếu sau khi điều trị lâu dài, mặc dù hiếm khi xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch amiodaron. Nên theo dõi chức năng gan, đặc biệt

là transaminase trước khi điều trị và mỗi 6 tháng sau đó. Nên giảm liều amiodaron hoặc ngừng điều trị nếu tăng transaminase vượt quá ba lần so với giới hạn bình thường. Bệnh nhân cần kiểm soát lượng rượu tiêu thụ trong thời gian dùng amiodaron.

Rối loạn hệ thần kinh

Amiodaron có thể gây ra bệnh thần kinh vận động - cảm giác ngoại biên và/hoặc bệnh cơ. Cả hai tình trạng này có thể nghiêm trọng, mặc dù sự phục hồi thường xảy ra trong vòng vài tháng sau khi ngừng amiodaron, tuy nhiên đôi khi có thể không hoàn toàn.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Khó thở và ho khan có thể liên quan đến độc tính trên phổi của amiodaron (viêm phổi quá mẫn, viêm phổi phế nang/viêm phổi kẽ, hoặc xơ hóa phổi, viêm màng phổi, viêm tắc tiểu phế quản kết hợp với viêm phổi tổ chức hóa). Khởi phát thường chậm nhưng có thể tiến triển nhanh. Trong khi phần lớn các trường hợp đã được báo cáo với điều trị kéo dài, một số ít đã xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị. Độc tính trên phổi thường có thể hồi phục sau khi ngừng sớm điều trị bằng amiodaron, có hoặc không có liệu pháp corticosteroid. Các triệu chứng lâm sàng thường biến mất trong vòng một vài tuần, chức năng phổi và hình ảnh X-quang cải thiện chậm hơn. Một số bệnh nhân có thể xấu đi mặc dù đã ngừng dùng amiodaron.

Rối loạn da và tổ chức dưới da

Bệnh nhân nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và sử dụng các biện pháp bảo vệ da trong thời gian điều trị vì khi dùng amiodaron có thể trở nên nhạy cảm quá mức với ánh sáng mặt trời, có thể tồn tại sau vài tháng ngừng dùng thuốc. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng thường là cảm giác ngứa ran, nóng rát và ban đỏ phần da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, nhưng phản ứng trên da nghiêm trọng đe dọa tính mạng hoặc thậm chí gây tử vong như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) có thể xảy ra. Nếu các triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN (ví dụ như phát ban da tiến triển thường có mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc) xuất hiện thì nên ngừng amiodaron ngay lập tức.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Phải thực hiện chậm. Nếu truyền lâu hoặc lặp lại nhiều lần, cần phải dùng ống cathete để tiêm tĩnh mạch trung tâm.

Thời kỳ mang thai

Amiodaron và N-desethylamiodaron qua hàng rào nhau thai. Tác dụng có hại tiềm tàng gồm chậm nhịp tim và tác dụng lên tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Amiodaron có thể tác dụng lên chức năng tuyến giáp của thai nhi, gây nhiễm độc và làm chậm phát triển thai nhi. Thuốc có thể gây bướu giáp trạng bẩm sinh (thiếu năng hoặc cường giáp trạng). Vì vậy không dùng amiodaron cho người mang thai. Do amiodaron có nửa đời thải trừ dài, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chỉ nên mang thai sau khi ngừng điều trị ít nhất nửa năm, để tránh phơi thai/thai nhi phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Amiodaron và chất chuyển hóa của thuốc bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Do thuốc có thể làm giảm phát triển của trẻ bú sữa mẹ, mặt khác do thuốc chứa một hàm lượng cao iod nên không dùng thuốc cho người cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú nếu buộc phải sử dụng amiodaron. Cũng cần quan tâm đến việc thuốc đào thải chậm khỏi cơ thể sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu (vài ngày, tuần hoặc năm), các ADR có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng). Các ADR này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể

hồi phục khi giảm liều.

Amiodaron tích lũy ở nhiều mô nên có thể gây nhiều ADR ở những người bệnh điều trị loạn nhịp thất với liều cao (trên 400 mg/ngày). Các ADR nguy hiểm nhất là nhiễm độc phổi, bệnh thần kinh, loạn nhịp nặng, xơ hóa tuyến giáp và tổn thương gan. Ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ xuất hiện ADR nguy hiểm. Tuy nhiên các ADR không phải bao giờ cũng được hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ và mức độ ADR tăng theo liều và thời gian điều trị. Vì vậy chỉ nên dùng liều thấp nhất có thể.

Rất thường gặp

Mắt: cận lằng vì thể giác mạc có thể hồi phục.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, loạn vị giác thường gặp với liều tấn công và giảm khi giảm liều.

Gan mật: tăng transaminase huyết thanh, thường mức độ trung bình (1,5 - 3 lần giới hạn bình thường), xảy ra khi bắt đầu điều trị, có thể trở lại bình thường khi giảm liều hoặc thậm chí tự phát.

Da: nhạy cảm với ánh sáng.

Thường gặp

Thần kinh: run ngoại tháp, ác mộng, rối loạn giấc ngủ.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chán ăn và táo bón.

Gan mật: rối loạn chức năng gan cấp tính với tăng transaminase huyết thanh và/hoặc vàng da, bao gồm suy gan, đôi khi có thể tử vong.

Tuần hoàn: nhịp tim chậm, thường ở mức độ trung bình và phụ thuộc liều.

Hô hấp: độc tính trên phổi (viêm phổi quá mẫn, viêm phế nang lan tỏa hoặc xơ phổi hoặc viêm phổi kẽ, viêm màng phổi, viêm tắc tiểu phế quản kết hợp với viêm phổi tổ chức hóa).

Da: sắc tố xám hoặc hơi xanh trên da tiếp xúc với ánh sáng, đặc biệt là ở trên mặt, trong các trường hợp điều trị kéo dài với liều cao hàng ngày; các sắc tố sẽ biến mất dần sau khi ngừng điều trị.

Nội tiết: suy giáp trạng, cường giáp trạng.

Ít gặp

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi hoặc bệnh cơ.

Tiêu hóa: khô miệng.

Tim mạch: khởi phát hoặc nặng hơn rối loạn nhịp, đôi khi sau đó là ngừng tim; rối loạn dẫn truyền (blocs xoang nhĩ, blocs nhĩ thất ở nhiều mức độ khác nhau).

Rất hiếm gặp

Máu: giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu bất sản.

Tim mạch: nhịp chậm đáng kể hoặc ngừng xoang ở bệnh nhân rối loạn chức năng nút xoang và/hoặc ở bệnh nhân cao tuổi, viêm mạch.

Nội tiết: hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không thích hợp (SIADH).

Thần kinh: tăng áp lực nội sọ, mất điều hòa tiểu não, đau đầu, chóng mặt.

Da: ban da, một số trường hợp viêm da tróc vảy, rụng tóc, lông và ban đỏ sau chụp X-quang.

Gan: viêm gan, xơ gan.

Mắt: viêm thần kinh thị giác.

Xét nghiệm: tăng creatinin huyết.

Sinh dục - sinh sản: viêm tinh hoàn - mào tinh, bất lực.

Hô hấp: co thắt phế quản ở bệnh nhân suy hô hấp nặng và đặc biệt ở bệnh nhân hen.

Các phản ứng khác: phản ứng quá mẫn gồm cả phản vệ sau tiêm tĩnh mạch.

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: xoắn đỉnh.

Tiêu hóa: chán ăn, viêm tụy.

Cơ - xương và mô liên kết: hội chứng giống lupus.

Thần kinh: rối loạn khứu giác.

Tâm thần: trạng thái lú lẫn/mê sảng.

Da: mày đay, phản ứng trên da nặng (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson), viêm da bong nước, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và điều trị các ADR. Hạ huyết áp chỉ xuất hiện sau truyền tĩnh mạch, xử trí bằng cách giảm tốc độ truyền. Phải điều trị hạ kali huyết và suy tim trước khi dùng amiodaron. Nhịp tim chậm thường phụ thuộc vào liều dùng. Một số người bệnh cao tuổi (người bị suy nút xoang) đã bị nhịp chậm nặng, thậm chí ngừng xoang. Có thể xảy ra rối loạn dẫn truyền như block xoang nhĩ và các mức độ block nhĩ thất khác nhau. Tác dụng gây loạn nhịp xuất hiện chủ yếu khi dùng phối hợp amiodaron với digoxin, các thuốc chống loạn nhịp khác và với người bệnh hạ kali huyết. Cần ngừng thuốc khi xảy ra loạn nhịp nặng.

Các ADR lên hệ thần kinh và hệ tiêu hóa xảy ra ở khoảng 20 - 40% số ca điều trị khi mới dùng thuốc và mất đi trong vòng 1 - 2 tháng điều trị. Bệnh dây thần kinh ngoại vi và bệnh về cơ ít gặp nhưng nặng và không phải luôn luôn có khả năng hồi phục.

Cả suy giáp lẫn cường giáp đã xảy ra khi điều trị với amiodaron. Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydroclorid, vì vậy cần đánh giá chức năng tuyến giáp trong và sau điều trị (trong vòng 2 - 3 tháng). Suy giáp có thể xảy ra nhanh, xử trí bằng cách giảm liều từ từ và điều trị cẩn thận bằng L-thyroxin. Chức năng tuyến giáp sẽ hồi phục trong vòng 3 tháng sau khi ngừng dùng thuốc. Cường giáp cũng có thể xảy ra nhanh, cần phải ngừng dùng amiodaron. Các thuốc kháng giáp trạng đôi khi không có tác dụng, xử trí bằng glucocorticoid liều cao (prednisolon 1 mg/kg) trong vài tuần.

Mẩn cảm ánh sáng có thể xảy ra, cần phải giảm liều và hiếm khi phải ngừng dùng thuốc.

Cần kiểm tra thường xuyên các ADR đối với gan. Transaminase thường tăng khi mới dùng thuốc, nếu transaminase tăng từ 1,5 - 3 lần trên mức bình thường, cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc. Xơ gan và vàng da có thể xảy ra. Nếu có nghi ngờ về nhiễm độc gan nghiêm trọng phải ngừng thuốc.

Vi lắng đọng giác mạc không triệu chứng gặp ở hầu hết các người bệnh, thường có thể phát hiện khi khám mắt bằng đèn khe. Vi lắng đọng giác mạc và rối loạn thị giác có thể phục hồi sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Dùng thuốc nhỏ mắt methylcellulose để làm giảm độ nặng của vi lắng đọng.

Viêm phế nang lan tỏa và xơ phổi là ADR thường gặp và có thể gây tử vong ở một vài người bệnh. Có hai dạng nhiễm độc phổi: một dạng có thể phát hiện sớm với liều thấp và có cơ chế miễn dịch, dạng thứ hai liên quan đến thời gian điều trị và liều, phụ thuộc vào độc tính trực tiếp của thuốc. Triệu chứng là khó thở (có hoặc không có bệnh cảnh toàn thân). Người bệnh khó thở cần được kiểm tra kỹ khi có nghi ngờ viêm phế nang. Cần ngừng thuốc ngay và có thể sử dụng corticosteroid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Amiodaron có thể uống, tiêm truyền tĩnh mạch (tốt nhất là vào tĩnh mạch trung tâm); có thể tiêm tĩnh mạch ngoại biên và vào trong xương. Thuốc thường được uống 1 lần/ngày. Nếu liều cao ≥ 1 g hoặc không dung nạp được do uống thì có thể chia làm 2 lần, uống cùng với thức ăn. Đối với trẻ nhỏ, thuốc viên có thể nghiền, phân tán trong nước. Không được cho uống dung dịch tiêm (gây kích ứng).

Thuốc tiêm: Có thể dùng trong liệu pháp chống loạn nhịp cấp cho tới khi nhịp ổn định và chuyển sang uống. Có thể tiêm trong 48 - 96 giờ; nhưng có thể vẫn an toàn khi thời gian dùng dài hơn. Rất ít khi dùng đến 3 tuần.

Dung dịch amiodaron có nồng độ ≥ 2 mg/ml phải tiêm qua ống cathete tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền lâu quá 2 giờ phải dùng chai bằng thủy tinh hoặc bằng polyolefin. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng ống truyền bằng PVC (ống được dùng trong nghiên cứu lâm sàng).

Dung dịch amiodaron pha loãng được cho làm 3 pha: pha tấn công nhanh, pha tấn công chậm và pha duy trì.

Pha loãng: Truyền tấn công nhanh hoặc truyền bổ sung: thêm 3 ml amiodaron đậm đặc vào 100 ml dung dịch dextrose 5%. Nồng độ cuối cùng 1,5 mg/ml.

Truyền tấn công chậm và truyền duy trì: thêm 18 ml amiodaron đậm đặc vào 500 ml dung dịch dextrose 5%, nồng độ cuối cùng 1,8 mg/ml. Truyền duy trì tiếp theo có thể dùng nồng độ 1 - 6 mg/ml. Đối với ngừng tim thứ phát do nhịp nhanh thất không có mạch hoặc rung thất, liều tấn công đầu tiên có thể pha với 20 - 30 ml dung dịch phù hợp.

Tốc độ truyền:

Loạn nhịp thất ở người lớn: 15 mg/phút trong 10 phút (pha tấn công nhanh), sau đó 1 mg/phút trong 6 giờ (pha tấn công chậm), sau đó 0,5 mg/phút (pha duy trì ban đầu) trong 18 giờ; truyền liều bổ sung 150 mg trong 10 phút (với tốc độ 15 mg/phút). Truyền tấn công (nhanh) ban đầu, tốc độ truyền không được vượt quá 30 mg/phút. Phải giám sát chặt tốc độ truyền ban đầu; không được vượt quá tốc độ khuyến cáo. Dùng bơm truyền thể tích, không dùng bơm đếm giọt vì có thể bị thiếu liều.

Liều lượng

Trẻ em

Loạn nhịp trên thất và loạn nhịp thất (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa).

Uống: Trẻ sơ sinh: bắt đầu 5 - 10 mg/kg ngày uống 2 lần, trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều để duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày; 1 tháng - 12 tuổi: bắt đầu 5 - 10 mg/kg (tối đa 200 mg), 2 lần/ngày trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều, duy trì 5 - 10 mg/kg ngày uống 1 lần (tối đa 200 mg/ngày); 12 - 18 tuổi: 200 mg/lần, 3 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó thường 200 mg/ngày, điều chỉnh theo đáp ứng.

Tiêm truyền:

Trẻ sơ sinh: bắt đầu 5 mg/kg trong 30 phút, sau 5 mg/kg trong 30 phút cho cách nhau 12 - 24 giờ/lần; 1 tháng - 18 tuổi: bắt đầu 5 - 10 mg/kg trong 20 phút đến 2 giờ, sau truyền liên tục 300 microgam/kg/giờ, tăng lên tùy theo đáp ứng, tối đa 1,5 mg/kg/giờ; không được vượt quá 1,2 g trong 24 giờ.

Rung thất và nhịp nhanh thất không có mạch kém đáp ứng với sốc điện

Tiêm tĩnh mạch: trẻ sơ sinh: 5 mg/kg trong ít nhất 3 phút; 1 tháng - 18 tuổi: 5 mg/kg (tối đa 300 mg) trong ít nhất 3 phút.

Người lớn

Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh thất, rung nhĩ và cuồng nhĩ (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa):

Uống: bắt đầu 200 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó liều duy trì thông thường 200 mg hoặc ít hơn mỗi ngày, tùy theo đáp ứng. Liều tấn công cao tới 1,6 g/ngày trong 1 - 3 tuần, tiếp theo 600 - 800 mg/ngày và liều duy trì tới 400 mg/ngày được dùng ở Mỹ. Phải cân nhắc đến nguy cơ ADR nặng, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. **Tiêm truyền** khi có đầy đủ điều kiện theo dõi và cấp cứu: bắt đầu 5 mg/kg trong 20 - 120 phút, kèm theo giám sát điện tâm đồ, sau đó truyền lặp lại nếu cần, tùy theo đáp ứng tới tối đa 1,2 g trong 24 giờ. Rung thất hoặc nhịp nhanh thất không mạch kháng khử rung: **Tiêm tĩnh mạch** 300 mg hoặc 5 mg/kg (dùng bơm tiêm có sẵn

thuốc hoặc pha loãng trong 20 ml dung dịch dextrose 5%), nếu cần, có thể cho thêm 1 liều 150 mg (hoặc 2,5 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền amiodaron 900 mg trong 24 giờ.

Người suy gan: Khuyến cáo giảm liều.

Người suy thận: Không cần giảm liều.

Người cao tuổi: Liều tương tự người trẻ nhưng cần dùng thận trọng. Liều cao dễ gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền.

Tương tác thuốc

Đa số thuốc nghiên cứu cho tới nay cho thấy có tương tác với amiodaron dạng uống, có ít số liệu về amiodaron tiêm. Tương tác có thể xảy ra không những khi phối hợp mà còn có thể xảy ra sau khi ngừng amiodaron vì nửa đời thải trừ của amiodaron dài và thay đổi.

Tương tác dược lực học

Thuốc gây xoắn đỉnh hoặc kéo dài QT

Thuốc gây xoắn đỉnh: Chống chỉ định phối hợp amiodaron với các thuốc sau vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), nhóm III (dofetilid, ibutilid, sotalol, bretylium), tiêm co-trimoxazol hoặc pentamidin, một số thuốc chống loạn thần (clorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid và sertindol), lithi và thuốc chống trầm cảm ba vòng (doxepin, maprotilin, amitriptylin), một số thuốc kháng histamin (terfenadin, astemizol, mizolastin), thuốc chống sốt rét (quinin, mefloquin, cloroquin, halofantrin), moxifloxacin.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Phối hợp amiodaron với các thuốc có thể kéo dài khoảng QT (như clarithromycin) phải dựa trên đánh giá cẩn thận về các rủi ro và lợi ích cho mỗi bệnh nhân vì nguy cơ xoắn đỉnh có thể tăng lên và bệnh nhân nên được theo dõi hiện tượng kéo dài QT.

Nên tránh sử dụng đồng thời amiodaron với các fluoroquinolon (chống chỉ định sử dụng đồng thời với moxifloxacin). Có những báo cáo hiếm hoi về việc kéo dài khoảng thời gian QTc, kèm hoặc không kèm xoắn đỉnh, ở những bệnh nhân uống amiodaron đồng thời với fluoroquinolon.

Thuốc làm giảm nhịp tim hoặc gây ra các rối loạn tự động hoặc dẫn truyền

Không khuyến cáo phối hợp amiodaron với thuốc chẹn beta và các thuốc ức chế kênh calci làm chậm nhịp tim (verapamil, diltiazem).

Các tác nhân có thể gây hạ kali huyết

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời amiodaron với các thuốc nhuận tràng kích thích có thể gây hạ kali huyết, do đó làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh; nên sử dụng các nhóm thuốc nhuận tràng khác. Cần thận trọng khi điều trị kết hợp với các loại thuốc sau đây cũng có thể gây hạ kali huyết và/hoặc hạ magesi huyết, ví dụ: thuốc lợi tiểu, corticosteroid toàn thân, tetracosactid, amphotericin tiêm tĩnh mạch.

Gây mê toàn thân

Thận trọng ở những bệnh nhân được gây mê toàn thân, hoặc đang điều trị bằng oxy liều cao.

Các biến chứng nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng amiodaron khi gây mê toàn thân: nhịp tim chậm không đáp ứng với atropin, hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền, giảm cung lượng tim.

Một vài trường hợp hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, đôi khi gây tử vong thường gặp nhất trong giai đoạn ngay sau phẫu thuật có thể liên quan đến tương tác với nồng độ oxy cao.

Ảnh hưởng của amiodaron đến các thuốc khác

Amiodaron và/hoặc chất chuyển hóa của nó, N-desethylamiodaron, ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 và P-glycoprotein và có thể làm tăng phơi nhiễm với cơ chất của chúng.

Do nửa đời thải trừ của amiodaron dài, tương tác có thể xảy ra trong vài tháng sau khi ngừng amiodaron.

Các cơ chất của Pgp

Nồng độ các thuốc sau có thể tăng khi có mặt của amiodaron:

Digitalis: Sử dụng amiodaron cho bệnh nhân đã dùng digoxin sẽ làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và do đó làm xuất hiện sớm các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến nồng độ digoxin cao. Theo dõi lâm sàng, ECG được khuyến cáo và nên giảm một nửa liều digoxin. Tác dụng hiệp đồng trên nhịp tim và dẫn truyền nhĩ thất cũng có thể xảy ra.

Dabigatran: Nên thận trọng khi dùng amiodaron cùng với dabigatran do nguy cơ chảy máu. Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của dabigatran.

Các cơ chất của CYP2C9

Amiodaron làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống đông đường uống (warfarin) và phenytoin do ức chế CYP2C9.

Cơ chất của CYP3A4

Khi các thuốc này được dùng chung với amiodaron, chất ức chế CYP3A4, có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc và có thể dẫn đến tăng độc tính của chúng:

Ciclosporin: Nồng độ ciclosporin trong huyết tương có thể tăng gấp 2 lần khi sử dụng kết hợp. Việc giảm liều ciclosporin có thể cần thiết để duy trì nồng độ trong huyết tương trong phạm vi trị liệu.

Statin: Nguy cơ nhiễm độc cơ (ví dụ: tiêu cơ vân) tăng lên khi sử dụng đồng thời amiodaron với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 như simvastatin, atorvastatin và lovastatin. Nên sử dụng statin không được chuyển hóa bởi CYP3A4 khi dùng cùng với amiodaron.

Thuốc khác: lidocain, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin và colchicin.

Cơ chất của CYP2D6

Flecainid: Flecainid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, bằng cách ức chế isoenzym này, amiodaron có thể làm tăng nồng độ flecainid trong huyết tương. Nên giảm 50% liều flecainid và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các ADR.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến amiodaron

Các chất ức chế CYP3A4 và các chất ức chế CYP2C8 có thể có khả năng ức chế chuyển hóa amiodaron và tăng nồng độ amiodaron. Nên tránh sử dụng các chất ức chế CYP3A4 trong khi điều trị bằng amiodaron.

Nước ép bưởi chùm ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của amiodaron. Nên tránh dùng nước ép bưởi chùm trong quá trình điều trị bằng amiodaron.

Tương tác khác

Việc sử dụng đồng thời amiodaron với sofosbuvir kết hợp với một loại thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp HCV khác (như daclatasvir, simeprevir hoặc ledipasvir) không được khuyến cáo vì nó có thể dẫn đến nhịp tim chậm có triệu chứng nghiêm trọng. Cơ chế cho hiện tượng nhịp tim chậm này chưa được biết.

Tương kỵ

Thuốc tiêm amiodaron chỉ nên pha loãng trong dung dịch dextrose 5%, tương kỵ với aminophyllin, cefamandol nafat, cefazolin natri, mezlocilin natri, heparin natri, natri clorid, natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, nhịp xoang chậm và/hoặc bloc tim và kéo dài khoảng QT, sốc do tim, nhiễm độc gan. Đôi khi gây tử vong.

Xử trí: Nếu mới uống thuốc, gây nôn, rửa dạ dày, sau đó dùng than hoạt. Nếu hôn mê, co giật, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày. Theo dõi điện tâm đồ vài ngày sau khi quá liều, nhịp tim, huyết áp.

Nhịp tim chậm: Có thể tiêm thuốc chủ vận beta-adrenergic (như

isoproterenol) hoặc máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Nhịp tim chậm do amiodaron thường ít đáp ứng với atropin.

Blocc nhĩ - thất: Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Truyền dịch tĩnh mạch và đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg được khuyến cáo để điều trị ban đầu giảm huyết áp.

Hạ huyết áp: Dùng thuốc hướng cơ dương tính và/hoặc thuốc co mạch như dopamin truyền tĩnh mạch hoặc norepinephrin truyền tĩnh mạch.

Phải giám sát enzym gan. Thăm phân máu hoặc màng bụng không làm tăng đào thải amiodaron hoặc N-desethylamiodaron.

Cập nhật lần cuối: 2020.

AMITRIPTYLIN

Tên chung quốc tế: Amitriptyline.

Mã ATC: N06AA09.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Dung dịch uống: 10 mg/5ml.

Dược lực học

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng an thần và giảm đau. Cơ chế tác dụng của amitriptylin là ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin ở các đầu dây thần kinh. Tác dụng ức chế tái hấp thu noradrenalin và serotonin được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc.

Thuốc ức chế kênh natri, kali và NMDA ở cả TKTW và tủy sống. Tác dụng này có liên quan đến duy trì cơn đau dây thần kinh, dự phòng đau đầu căng thẳng và đau nửa đầu. Tác dụng giảm đau của amitriptylin không liên quan đến đặc tính chống trầm cảm của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Amitriptylin được hấp thu chậm nhưng hoàn toàn qua đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc là 53%.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 1221 ± 280 lít. Tỷ lệ thuốc liên kết với protetin huyết tương khoảng 95%. Amitriptylin và chất chuyển hóa chính có thể qua hàng rào nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa tại gan chủ yếu thông qua enzym CYP 2C19, CYP 3A4, CYP 1A2 và CYP 2D6. Chất chuyển hóa có hoạt tính chính của thuốc là nortriptylin.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, tuy nhiên chỉ có khoảng 2% amitriptylin chưa chuyển hóa được thải trừ ở thận. Nửa đời thải trừ của amitriptylin sau khi uống là 25 giờ. Thuốc đạt trạng thái cân bằng sau 1 tuần ở hầu hết bệnh nhân.

Chỉ định

Điều trị trầm cảm, đặc biệt là trầm cảm nội sinh ở người lớn.

Chứng đái dầm ban đêm ở trẻ em ≥ 6 tuổi sau khi loại trừ bệnh lý thực thể như tật nứt đốt sống, các rối loạn có liên quan và không đạt được đáp ứng với tất cả các phương pháp điều trị không dùng thuốc và dùng thuốc khác.

Điều trị đau dây thần kinh ở người lớn.

Dự phòng đau đầu căng thẳng mạn tính (CTTH) ở người lớn.

Dự phòng chứng đau nửa đầu ở người lớn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amitriptylin, nortriptylin.

Không được dùng đồng thời với các thuốc ức chế monoamin

oxydase hoặc dùng thuốc trong vòng 14 ngày sau khi dừng thuốc ức chế monoamin oxydase.

Không dùng trong giai đoạn hồi phục ngay sau nhồi máu cơ tim.

Loạn nhịp tim.

Pha hưng cảm của rối loạn lưỡng cực.

Dùng đồng thời cisaprid.

Bệnh gan nặng.

Trẻ em dưới 6 tuổi.

Thận trọng

Bệnh nhân đang điều trị với các thuốc ức chế monoamin oxydase phải ngừng dùng thuốc ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng amitriptylin.

Thận trọng khi sử dụng amitriptylin ở những bệnh nhân rối loạn co giật, bí tiểu, phì đại tuyến tiền liệt, cường giáp, triệu chứng hoang tưởng, bệnh lý gan hoặc tim mạch tiến triển, hẹp môn vị, liệt ruột.

Kéo dài khoảng QT

Các trường hợp kéo dài khoảng QT và loạn nhịp đã được báo cáo trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường. Thận trọng khi sử dụng amitriptylin ở bệnh nhân có nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết hoặc đang dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Dùng đồng thời thuốc gây mê và thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nguy cơ loạn nhịp và tụt huyết áp. Nên ngừng thuốc nhiều ngày trước khi phẫu thuật. Nếu bắt buộc phẫu thuật, nên thông báo cho bác sĩ gây mê bệnh nhân đang dùng amitriptylin.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân cường giáp do có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp có thể xảy ra ở bệnh nhân cao tuổi. Thông thường tụt huyết áp khi sử dụng amitriptylin xảy ra ở liều cao, tuy nhiên vẫn có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng liều thông thường nhưng có tiền sử bệnh lý tim mạch.

Ý tưởng, hành vi tự sát

Các thuốc điều trị trầm cảm làm tăng nguy cơ xuất hiện ý tưởng tự sát, tự hủy hoại và tự sát. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu dùng và tăng liều. Bệnh nhân và người chăm sóc cần được cảnh báo về sự cần thiết theo dõi bất cứ triệu chứng lâm sàng xấu đi, bất thường trong hành vi, suy nghĩ. Thông báo cho bác sĩ ngay khi xuất hiện triệu chứng này.

Thuốc có thể gây chuyển pha trong rối loạn lưỡng cực. Bệnh nhân rối loạn lưỡng cực chuyển sang giai đoạn hưng cảm cần ngừng amitriptylin.

Đã ghi nhận tình trạng tăng kali huyết khi phối hợp thuốc chống trầm cảm 3 vòng với thuốc an thần kinh, đặc biệt trong thời tiết nóng.

Sau khi dùng thuốc dài ngày, ngừng điều trị đột ngột có thể gây ra hội chứng cai thuốc với triệu chứng như nhức đầu, khó chịu, mất ngủ, cầu kính.

Thận trọng khi sử dụng amitriptylin trên bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRI).

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về tính an toàn của amitriptylin trong thời kỳ mang thai còn rất hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản.

Nếu người mẹ dùng amitriptylin dài ngày và trong những tuần cuối thai kỳ, trẻ sơ sinh có thể xuất hiện triệu chứng cai thuốc như khó chịu, tăng trương lực, run, thờ không đều, khóc lớn. Một số triệu chứng kháng cholinergic có thể xảy ra như bí tiểu, táo bón.

Do đó chỉ sử dụng amitriptylin trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ trên trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Amitriptylin và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa mẹ với lượng từ 0,6 - 1% liều ở người mẹ. Không nên sử dụng