

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  $1221 \pm 280$  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  $\geq 6$  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



amitriptylin trong thời kỳ cho con bú. Nếu bắt buộc sử dụng, không cho con bú sữa mẹ trong quá trình dùng thuốc.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

#### Thường gặp

Toàn thân: an thần quá mức, mất định hướng, ra mồ hôi, tăng thèm ăn, chóng mặt, nhức đầu.

Tuần hoàn: tụt huyết áp tư thế, tăng huyết áp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, block nhánh.

Nội tiết: giảm tinh dịch.

Tiêu hóa: buồn nôn, táo bón, khô miệng.

Thần kinh: mất điều phối, kích động, hung hăng.

Mắt: khó điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử.

Da: tăng tiết mồ hôi.

#### Ít gặp

Tuần hoàn: tình trạng suy tim xấu đi.

Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy.

Da: ngoại ban, phù mắt, phù lưỡi.

TKTW: dị cảm, run, hưng cảm, hưng cảm nhẹ, khó tập trung, lo âu, mất ngủ, ác mộng.

Tiết niệu: bí tiểu tiện.

Mắt: giãn đồng tử.

#### Hiếm gặp

Toàn thân: ngất, sốt, phù, chán ăn.

Máu: mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: to vú ở đàn ông, sung tinh hoàn, tăng tiết sữa, giảm bài tiết ADH.

Tiêu hóa: liệt ruột, viêm tuyến mang tai.

Da: rụng tóc, mày đay, ban xuất huyết, mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: vàng da, tăng transaminase.

TKTW: cơn động kinh, chứng bồn chồn bất an, viêm đa dây thần kinh, ảo giác, tình trạng hoang tưởng (người bệnh cao tuổi), tự sát.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi khi ngừng thuốc: Ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị kéo dài có thể gây nhức đầu, buồn nôn, khó chịu toàn thân. Giảm liều từ từ có thể gây ra các triệu chứng thoáng qua như kích thích, kích động, rối loạn giấc ngủ và mơ; các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần.

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Thuốc dùng đường uống. Không nên ngừng thuốc đột ngột do có thể gây ra hội chứng cai thuốc.

#### Liều dùng

**Điều trị trầm cảm ở người lớn:**

Tác dụng chống trầm cảm thường xuất hiện sau 2 - 4 tuần. Điều trị có thể tiếp tục duy trì để ngăn ngừa nguy cơ tái phát.

Khởi đầu: 25 mg/lần, ngày 2 lần. Sau đó tăng dần 25 mg, mỗi 2 ngày theo đáp ứng đến liều 150 mg/ngày, chia 2 lần/ngày. Liều 200 - 300 mg/ngày có thể sử dụng ở bệnh nhân điều trị nội trú nhưng cần theo dõi chặt chẽ.

Nên duy trì liều thấp nhất có tác dụng.

Bệnh nhân > 65 tuổi: Khởi đầu 10 - 25 mg/ngày. Sau đó tăng dần đến 100 - 150 mg/ngày, chia 2 lần/ngày. Thận trọng khi sử dụng liều trên 100 mg ở bệnh nhân cao tuổi.

**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:**

Trẻ em 6 - dưới 1 tuổi: liều khuyến cáo 10 - 20 mg/ngày.

Trẻ em ≥ 11 tuổi: liều khuyến cáo 25 - 50 mg/ngày.

Liều dùng nên được tăng từ từ đến liều khuyến cáo.

Nên uống thuốc trước khi đi ngủ 1 - 1,5 giờ. Thời gian điều trị tối đa không quá 3 tháng. Nếu cần dùng lại amitriptylin, cần thăm khám lâm sàng mỗi 3 tháng.

**Điều trị đau dây thần kinh; dự phòng đau đầu căng thẳng mãn tính (CTTH) và dự phòng chứng đau nửa đầu ở người lớn:**

Bệnh nhân nên điều chỉnh liều phù hợp để có thể điều trị đau và dung nạp ADR. Nên dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất.

Trong điều trị đau dây thần kinh, dự phòng đau đầu căng thẳng mãn tính và đau nửa đầu: nên đánh giá lại bệnh nhân để xác định khoảng thời gian điều trị phù hợp. Đối với đau dây thần kinh, nhiều bệnh nhân cần tiếp tục dùng thuốc nhiều năm.

Liều khởi đầu: 10 - 25 mg/ngày, vào buổi tối. Có thể tăng 10 - 25 mg/ngày, sau mỗi 3 - 7 ngày.

Liều khuyến cáo: 25 - 75 mg/ngày, vào buổi tối. Thận trọng khi dùng liều trên 100 mg theo dung nạp bệnh nhân.

Tổng liều trong ngày có thể chia thành 1 - 2 lần, dùng trong ngày. Không nên dùng liều > 75 mg/lần.

Tác dụng giảm đau thường xuất hiện sau 2 - 4 tuần.

Bệnh nhân > 65 tuổi hoặc bệnh nhân tiền sử bệnh tim mạch:

Liều khởi đầu: 10 - 25 mg/ngày vào buổi tối.

Thận trọng khi dùng liều trên 75 mg.

**Liều lượng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận**

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể dùng thuốc với liều thông thường.

### Tương tác thuốc

Chống chỉ định dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng với chất ức chế monoamin oxidase do nguy cơ gây hội chứng serotonin.

#### Tương tác dược lực học

Thuốc cường giao cảm: Amitriptylin có thể làm tăng tác dụng lên tim mạch của adrenalin, ephedrin, isoprenalin, noradrenalin, phenylephrin và phenylpropanolamin.

Thuốc kháng cholinergic: Thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể làm tăng tác dụng của những thuốc này trên mắt, TKTW, dạ dày - ruột và bàng quang. Tránh sử dụng đồng thời những thuốc này do tăng nguy cơ liệt ruột.

Thuốc kéo dài khoảng QT bao gồm thuốc chống loạn nhịp tim như quinidin, thuốc kháng histamin (astemizol và terfenadin), một số thuốc chống loạn thần (đặc biệt là pimozid và sertindol), cisaprid, halofantrin và sotalol có thể tăng nguy cơ loạn nhịp khi phối hợp với thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời amitriptylin và methadon do có nguy cơ kéo dài khoảng QT và ADR nghiêm trọng trên tim mạch. Thận trọng khi dùng đồng thời amitriptylin và thuốc lợi tiểu gây hạ kali huyết (ví dụ: furosemid).

Thuốc điều trị nấm như fluconazol, terbinafin làm tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm 3 vòng và tăng độc tính như ngất, xoắn đỉnh.

#### Tương tác dược động học

Tramadol: Sử dụng đồng thời tramadol (cơ chất của CYP2D6) và thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nguy cơ co giật và hội chứng serotonin. Ngoài ra, việc kết hợp này có thể ức chế chuyển hóa của tramadol thành chất chuyển hóa có hoạt tính và do đó làm tăng nồng độ tramadol có khả năng gây ngộ độc opioid.

Thuốc ức chế CYP2D6 như bupropion, fluoxetin, paroxetin và quinidin làm giảm chuyển hóa amitriptylin và tăng đáng kể nồng độ thuốc trong máu.

Thuốc ức chế CYP P450: cimetidin, methylphenidat và thuốc chẹn kênh calci (ví dụ: diltiazem, verapamil) có thể làm tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng trong máu. Fluconazol (chất ức chế CYP2C9), terbinafin (chất ức chế CYP2D6), fluvoxamin (chất ức chế CYP1A2) làm tăng nồng độ trong huyết thanh của



amitriptylin và nortriptylin.

Thuốc cảm ứng cytochrom P450: thuốc tránh thai đường uống, rifampicin, phenytoin, barbiturat, carbamazepin có thể làm tăng chuyển hóa của thuốc chống trầm cảm ba vòng và dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong máu.

Valproat, valpromid: làm tăng nồng độ amitriptylin trong máu, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi phối hợp.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Ngủ gà, lú lẫn, co giật (động kinh), mất tập trung, giãn đồng tử, ảo giác, kích động, thờ ngơ, khó thở, yếu mệt, nôn, khô miệng. Bệnh nhân có thể xuất hiện loạn nhịp tim, thay đổi điện tâm đồ, suy tim, hạ huyết áp, sốc tim; nhiễm toan chuyển hóa, hạ kali và natri huyết.

**Xử trí:** Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm:

Rửa dạ dày: Dùng than hoạt dưới dạng bùn nhiều lần.

Duy trì chức năng hô hấp, tuần hoàn và thân nhiệt.

Theo dõi chức năng tim mạch, ghi điện tâm đồ, theo dõi chặt chẽ nhịp tim.

Xử trí co giật bằng cách dùng diazepam.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## AMLODIPIN

**Tên chung quốc tế:** Amlodipine.

**Mã ATC:** C08CA01.

**Loại thuốc:** Chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp, chất chẹn kênh calci.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Viên nang: 5 mg, 10 mg.

#### Dược lực học

Amlodipin là dẫn chất của dihydropyridin có tác dụng chẹn dòng vào calci qua màng tế bào. Amlodipin ngăn chặn kênh calci loại L phụ thuộc điện thế, tác động trên các cơ trơn mạch máu và tim. Amlodipin có tác dụng chống tăng huyết áp bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn quanh động mạch ngoại biên và ít có tác dụng hơn trên kênh calci cơ tim. Vì vậy thuốc không làm dẫn truyền nhĩ thất ở tim kèm đi và cũng không ảnh hưởng xấu đến lực co cơ tim. Amlodipin cũng có tác dụng tốt là giảm sức cản mạch máu thận, do đó làm tăng lưu lượng máu ở thận và cải thiện chức năng thận. Vì vậy thuốc cũng có thể dùng để điều trị người bệnh suy tim còn bù. Amlodipin không có ảnh hưởng xấu đến nồng độ lipid trong huyết tương hoặc chuyển hóa glucose, do đó có thể dùng amlodipin để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường. Amlodipin có tác dụng tốt cả khi đứng, nằm cũng như ngồi và trong khi làm việc. Vì amlodipin tác dụng chậm, nên ít có nguy cơ hạ huyết áp cấp hoặc nhịp nhanh phản xạ.

Tác dụng chống đau thắt ngực: Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm toàn bộ lực cản ở mạch ngoại biên (hậu gánh giảm). Vì tần số tim không bị tác động, hậu gánh giảm làm công của tim giảm, cùng với giảm nhu cầu cung cấp oxy và năng lượng cho cơ tim. Điều này làm giảm nguy cơ đau thắt ngực. Ngoài ra, amlodipin cũng gây giãn động mạch vành cả trong khu vực thiếu máu cục bộ và khu vực được cung cấp máu bình thường. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho người bệnh đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal). Điều này làm giảm nhu cầu nitroglycerin và bằng cách này, nguy cơ kháng nitroglycerin có thể giảm. Thời gian tác dụng chống đau thắt ngực

kéo dài 24 giờ. Người bệnh đau thắt ngực có thể dùng amlodipin phối hợp với thuốc chẹn beta và bao giờ cũng dùng cùng với nitrat (điều trị cơ bản đau thắt ngực).

#### Dược động học

Sinh khả dụng của amlodipin khi uống khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 - 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được 7 - 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein huyết tương cao (trên 98%). Độ thanh thải trong huyết tương tới mức bình thường vào khoảng 7 ml/phút/kg thể trọng do bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa trong gan. Các chất chuyển hóa mất hoạt tính và bài tiết qua nước tiểu.

Ở người suy gan, nửa đời của amlodipin tăng, vì vậy có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các liều dùng.

#### Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị đau thắt ngực.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

#### Thận trọng

Người giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim chưa được điều trị ổn định, loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

#### Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế cơn co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giãn mạch ngoại biên.

Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai, dị tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất của amlodipin là phù cổ chân, từ nhẹ đến trung bình, liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng placebo, tác dụng này gặp khoảng 3% trong số người bệnh điều trị với liều 5 mg/ngày và khoảng 11% khi dùng 10 mg/ngày.

#### Thường gặp hoặc rất thường gặp

Toàn thân: phù cổ chân, nhức đầu, chóng mặt, đỏ bừng mặt và có cảm giác nóng, mệt mỏi, suy nhược.

Tuần hoàn: đánh trống ngực.

TKTW: chuột rút.

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

Hô hấp: khó thở.

#### Ít gặp

Tuần hoàn: hạ huyết áp quá mức, nhịp tim nhanh, đau ngực.

Da: ngoại ban, ngứa.

Cơ - xương: đau cơ, đau khớp.

Tâm thần: rối loạn giấc ngủ.

#### Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Tuần hoàn: ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: tăng sản lợi.

Da: nổi mảy đay.