

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), mắt tập trung, giãn đồng tử, ảo giác, kích động, thờ nông, 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 kém 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 cơ 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 con 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 mề đay.

Gan: tăng enzym gan (transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase).

Chuyển hóa: tăng glucose huyết.

Tâm thần: lú lẫn.

Miễn dịch: hồng ban đa dạng.

#### Liều lượng và cách dùng

Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều phải phù hợp cho từng người bệnh. Nói chung, khởi đầu với liều bình thường là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng dần, cách nhau từ 7 - 14 ngày cho đến 10 mg/lần/ngày.

Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg/lần/ngày).

Trẻ em  $\geq 6$  tuổi: Liều thông thường có hiệu quả là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Chưa xác định được an toàn và hiệu quả với liều vượt quá 5 mg/ngày.

#### Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin và có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn.

Lithi: Khi dùng cùng với amlodipin, có thể gây độc thần kinh, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ natri và dịch.

Các thuốc liên kết cao với protein (như dẫn chất coumarin, hydantoin...) phải dùng thận trọng với amlodipin, vì amlodipin cũng liên kết cao với protein nên nồng độ của các thuốc nói trên ở dạng tự do (không liên kết), có thể thay đổi trong huyết thanh.

#### Quá liều và xử trí

Nhiễm độc amlodipin rất hiếm. Dùng 30 mg amlodipin cho trẻ em 1 tuổi rưỡi chỉ gây nhiễm độc "trung bình".

Xử trí: Trong trường hợp quá liều với thuốc chẹn calci, cách xử trí chung như sau:

Theo dõi tim mạch bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch cùng với rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nếu cần, phải điều chỉnh các chất điện giải. Trường hợp nhịp tim chậm và blocc tim, phải tiêm atropin 0,5 - 1 mg vào tĩnh mạch cho người lớn (với trẻ em, tiêm tĩnh mạch 20 - 50 microgam/kg thể trọng). Nếu cần, tiêm nhắc lại. Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 20 ml dung dịch calci gluconat (9 mg/ml) trong 5 phút cho người lớn; thêm isoprenalin 0,05 - 0,1 microgam/kg/phút hoặc adrenalin 0,05 - 0,3 microgam/kg/phút hoặc dopamin 4 - 5 microgam/kg/phút.

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn cần truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Khi cần, phải đặt máy tạo nhịp tim.

Trong trường hợp bị hạ huyết áp nghiêm trọng, phải tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, adrenalin. Nếu không tác dụng thì dùng isoprenalin phối hợp với amrinon. Điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2017.

## AMOXICILIN

Tên chung quốc tế: Amoxicillin.

Mã ATC: J01CA04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, aminopenicilin.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Amoxicilin dùng đường uống dưới dạng trihydrat, dùng đường tiêm dưới dạng muối natri. Hàm lượng được quy đổi theo khối lượng amoxicilin khan; 1 g amoxicilin tương đương với 1,06 g amoxicilin natri hoặc 1,15 g amoxicilin trihydrat.

Viên nang: 250 mg, 500 mg amoxicilin.

Viên nén: 125 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g amoxicilin.

Bột hoặc cốm pha hỗn dịch uống: Gói hoặc lọ chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin để pha 5 ml hỗn dịch.

Bột pha tiêm: lọ 500 mg, 1 g amoxicilin.

#### Dược lực học

Amoxicilin thuộc phân nhóm kháng sinh aminopenicilin, có cơ chế tác dụng tương tự các kháng sinh penicilin khác. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế tổng hợp mucopeptid của vách tế bào vi khuẩn. Mặc dù cơ chế tác dụng của các penicilin chưa hoàn toàn sáng tỏ, nhóm thuốc này có khả năng gắn thuận nghịch với một số enzym liên quan đến quá trình tổng hợp vách và phân chia tế bào (được gọi chung là các PBP - protein liên kết với penicilin). Kết quả dẫn đến những khiếm khuyết trên vách tế bào, làm cho tế bào vi khuẩn kém ổn định dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Cuối cùng, tác dụng diệt khuẩn thường gây ra do sự ly giải tế bào thông qua các enzym tự ly giải của vi khuẩn như peptidoglycan hydroxylase.

Một phần do sự có mặt của nhóm amino trên nhánh R của nhân penicilin, các aminopenicilin dễ thấm qua lớp màng ngoài của vi khuẩn Gram âm hơn so với các penicilin tự nhiên hoặc penicilin kháng penicilinase. Do đó, aminopenicilin có hoạt tính chống lại một số vi khuẩn Gram âm để kháng với các penicilin tự nhiên và penicilin kháng penicilinase.

#### Phổ tác dụng

Các aminopenicilin, bao gồm amoxicilin, có hoạt tính *in vitro* chống lại hầu hết các cầu khuẩn Gram âm và Gram dương (trừ các chủng sinh penicilinase), một số trực khuẩn Gram dương ưa khí và kỵ khí, một số chủng Spirochetes. Ngoài ra, thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* chống lại một số chủng vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram âm. Amoxicilin có hoạt tính *in vitro* mạnh hơn so với ampicilin trên các chủng Enterococci và *Salmonella* nhưng yếu hơn ampicilin trên các chủng *Shigella* và *Enterobacter*.

#### Các vi khuẩn nhạy cảm

Vi khuẩn Gram dương ưa khí: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, liên cầu nhóm A, B, C và G, *Streptococcus pneumoniae*, streptococci nhóm viridans và một số chủng enterococci, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, một vài chủng *Nocardia* (mặc dù đa số các chủng này kháng aminopenicilin).

Vi khuẩn Gram âm ưa khí: *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* (không sinh penicilinase), *Haemophilus influenzae*, một số chủng *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi*, một số chủng *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Moraxella catarrhalis* (thường đề kháng do sinh  $\beta$ -lactamase), *Bordetella pertussis*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter fetus*, *Helicobacter pylori*, một số chủng *Brucella*.

Vi khuẩn kỵ khí: Một số chủng *Actinomyces*, *Arachnia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Eubacterium*, *Beta Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Propionibacterium*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Xoắn khuẩn (Spirochetes): *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

#### Kháng thuốc

Cơ chế đề kháng chủ yếu của vi khuẩn với amoxicilin là sinh beta-lactamase, một enzym có khả năng bất hoạt thuốc bằng cách thủy phân vòng beta-lactam của kháng sinh. Một số cơ chế đề kháng khác bao gồm cản trở quá trình thấm của kháng sinh qua lớp màng ngoài và thay đổi đặc tính của các enzym đích (PBP). Nhìn chung, có sự kháng chéo giữa ampicilin và amoxicilin.

Các chủng *S. aureus* và *S. epidermidis* sinh beta-lactamase có khả năng kháng amoxicilin. Các chủng phế cầu (*S. pneumoniae*) đề kháng hoàn toàn với penicilin tự nhiên cũng kháng amoxicilin.