

nguyên khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai đường uống.

Ảnh hưởng tới xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết với xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phương pháp định lượng 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương với 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm với liều trên 800 mg ở người.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại trừ empagliflozin qua lọc máu chưa được nghiên cứu.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ENALAPRIL

Tên chung quốc tế: Enalapril.

Mã ATC: C09AA02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Enalapril maleat:

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Enalaprilat:

Thuốc tiêm dung dịch enalaprilat: 1,25 mg/ml (ống 1 ml, 2 ml, có chứa alcol benzylic).

Dược lực học

Enalapril là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, dùng để điều trị tăng huyết áp và suy tim. Trong cơ thể, enalapril được chuyển thành chất có hoạt tính là enalaprilat. Enzym chuyển angiotensin (ACE) có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II - một chất gây co mạch. Đồng thời angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận bài tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và nước ở thận. Do ức chế hoạt tính của ACE, enalapril làm giảm sự tạo thành angiotensin II và giảm aldosteron. Ngoài tác dụng trên, các thuốc ức chế ACE còn ngăn cản giải phóng bradykinin - một peptid gây giãn mạch mạnh. Kết quả là enalapril làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm giữ natri và nước, làm hạ huyết áp. Tuy nhiên, do làm giảm bài tiết aldosteron, enalapril có thể gây tăng nhẹ kali huyết, đồng thời nồng độ bradykinin tăng là nguyên nhân gây một số ADR của các thuốc ức chế ACE (ho khan).

Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron. Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, thể tích tâm thu hoặc hiệu suất tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15% ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tư thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri huyết hoặc giảm thể tích máu. Enalapril đơn độc có thể có hiệu quả làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin cao hoặc bình thường, nhưng thuốc cũng có thể làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp

(người da đen có renin thấp ít hiệu quả hơn).

Ở người suy tim sung huyết, enalapril thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bít, kích thước tim, áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, hiệu suất tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril làm giảm cả hậu gánh. Phi đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là một chất kích thích mạnh tăng sinh cơ tim.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nitor urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận từ trước, người đồng thời điều trị với thuốc lợi tiểu và người suy tim sung huyết. Tuy vậy, ở một số người tăng huyết áp có tổn thương thận từ trước, lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận có thể tăng thứ phát do tác dụng trong thận của enalapril. Ở người suy tim sung huyết và áp lực tưới máu thận dưới 70 mmHg, thanh thải creatinin sau 1 - 3 tháng điều trị enalapril đã thay đổi theo tuyến tính và ngược với hoạt tính renin huyết tương (PRA) trước điều trị. Tuy nhiên, độ thanh thải creatinin không bị tác động rõ do thuốc khi áp lực tưới máu thận bằng 70 mmHg hoặc cao hơn. Tác dụng enalapril đến lưu lượng máu thận và lọc cầu thận ở người tăng huyết áp do mạch thận tương tự như ở người tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, tuy nhiên, nitor urê máu và nồng độ creatinin huyết thanh thường tăng nhất thời ở người bệnh tăng huyết áp do mạch thận.

Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng do enalapril làm giảm tiết aldosteron, đặc biệt ở người có tổn thương chức năng thận. Dùng lợi tiểu thiazid đồng thời có thể làm mất sự tăng đó. Bài tiết natri trong nước tiểu có thể tăng trong 2 - 3 ngày đầu điều trị enalapril và có thể kéo dài hơn ở một số người bệnh dùng lượng natri bình thường, có thể do tái hấp thu natri ống thận giảm. Tác dụng giảm huyết áp của enalapril cũng có thể một phần do giảm giữ nước và natri sau khi giảm tiết aldosteron. Tuy nhiên, trong thời gian điều trị enalapril, aldosteron chỉ giảm tiết ít.

Ở người đái tháo đường, enalapril làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

Dược động học

Hấp thu:

Dạng uống: Enalapril maleat, hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 55 - 75% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống ở người khỏe mạnh và người tăng huyết áp. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của enalapril.

Dạng tiêm: Enalaprilat mạnh hơn enalapril nhiều, nhưng hấp thu kém qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 3 - 12% liều uống được hấp thu, nên enalaprilat được dùng ở dạng thuốc tiêm.

Phân bố: Phân bố enalapril vào mô và dịch cơ thể người chưa biết đầy đủ. Khoảng 50 - 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Đã xác định được 2 vị trí gắn, một vị trí ái lực thấp, dung lượng cao và một vị trí ái lực cao, dung lượng thấp. Thuốc gắn vào vị trí sau có thể là enalaprilat gắn vào ACE huyết thanh lưu thông, có thể giải thích cho đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài.

Thông tin về phân bố vào hệ TKTW còn hạn chế, nhưng enalapril qua hàng rào máu - não kém, hoặc không qua. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua nhau thai. Enalapril và enalaprilat vào sữa mẹ lượng rất ít.

Chuyển hóa:

Dạng uống: Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu ở

gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Nồng độ đỉnh enalapril trong huyết thanh 40 - 80 nanogam/ml đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống một liều đơn 10 mg enalapril. Nồng độ đỉnh enalaprilat trong huyết thanh tăng tỷ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 - 40 mg. Nồng độ ổn định của enalaprilat trong huyết thanh đạt được trong vòng 30 - 60 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường uống enalapril liều 10 mg hàng ngày, trong 8 ngày mà không xảy ra tích lũy đáng kể chất chuyển hóa. Tác dụng hạ huyết áp của một liều đơn uống enalapril thường rõ trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp của liều dùng thông thường thường kéo dài trong 12 - 24 giờ, nhưng có thể giảm về phía cuối. Giảm huyết áp có thể dần dần và phải cần vài tuần điều trị trước khi đạt được đầy đủ tác dụng.

Tác dụng huyết động của enalapril bắt đầu chậm hơn và kéo dài hơn so với captopril. Ở suy tim sung huyết, tác dụng huyết động của enalapril thường rõ trong vòng 2 - 4 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ sau khi uống.

Dạng tiêm: Sau khi tiêm tĩnh mạch enalaprilat, tác dụng hạ huyết áp thường rõ trong vòng 5 - 15 phút và tối đa trong vòng 1 - 4 giờ; thời gian giảm huyết áp liên quan đến liều dùng, nhưng với liều khuyến cáo, thời gian tác dụng ở đa số người bệnh khoảng 6 giờ. Ức chế ACE huyết tương và giảm huyết áp có tương quan với nồng độ huyết tương enalaprilat 10 nanogam/ml, là nồng độ mà ACE huyết tương bị ức chế tối đa. Nếu ngừng enalapril hoặc enalaprilat, huyết áp dần dần trở lại mức trước điều trị; ngừng thuốc đột ngột, không thấy hội chứng "bật" do tăng huyết áp quá mức.

Thời gian: Khi dùng đường uống, $t_{1/2}$ là dưới 2 giờ ở người khỏe mạnh, nhưng tăng ở người suy tim, khi uống 5 mg hoặc 10 mg enalapril maleat ở người suy tim thì $t_{1/2}$ tương ứng là 3,4 giờ hoặc 5,8 giờ. $T_{1/2}$ của enalaprilat là 35 - 38 giờ (trong khoảng 30 - 87 giờ). Khoảng 60% liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Rối loạn chức năng thất trái (có hoặc không triệu chứng) để làm giảm biến cố của thiếu máu cơ tim và làm chậm tiến triển thành suy tim.

Với trẻ em: Có thể dùng cho chỉ định tăng huyết áp, suy tim sung huyết, protein niệu do viêm thận, và bệnh thận đái tháo đường ở trẻ em 12 - 18 tuổi (dưới sự giám sát đặc biệt của nhân viên y tế).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc các chất ức chế enzym chuyển.

Tiền sử phù mạch.

Sau nhồi máu cơ tim (nếu huyết động không ổn định).

Hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận đơn độc.

Hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá.

Bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Không dùng enalapril cùng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong điều trị tăng huyết áp.

Không kết hợp enalapril cùng với aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường.

Không dùng phối hợp enalapril với các thuốc ức chế neprilysin.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc ức chế ACE ban đầu cho người đang dùng thuốc lợi tiểu vì có thể bị tụt huyết áp.

Người có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc xơ vữa động mạch toàn thể do có nguy cơ bị bệnh mạch thận không có biểu hiện (nguy cơ gây suy thận tiến triển, nặng).

Có nguy cơ mất bạch cầu hạt khi dùng thuốc ức chế ACE cho người bị bệnh collagen mạch máu. Phải theo dõi số lượng bạch cầu. Người bị hẹp động mạch chủ nặng (nguy cơ giảm huyết áp nặng) hoặc bị bệnh cơ tim phì đại.

Người có bệnh sử phù mạch di truyền hoặc vô căn, phản ứng phản vệ (trong khi thẩm phân dùng màng polyacrylonitril hoặc trích rút lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat, phải ngừng thuốc ức chế ACE).

Người giảm chức năng thận.

Đối với người nghi bị hẹp động mạch thận, cần phải định lượng creatinin huyết trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Giống các chất ức chế ACE khác, enalapril có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ mang thai sử dụng thuốc.

Sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây bệnh dẫn đến chết thai và tổn thương cho trẻ sơ sinh, gồm: Hạ huyết áp, giảm sản sơ sinh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong.

Phải ngừng dùng enalapril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Enalapril bài tiết vào sữa mẹ. Với liều điều trị thông thường, nguy cơ về tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ rất thấp. Tuy nhiên nên tránh dùng trong vài tuần đầu sau khi sinh, đặc biệt ở những trẻ đẻ non do nguy cơ hạ huyết áp ở trẻ sơ sinh đã được tìm thấy.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua, nhưng có khoảng 3 - 6% người dùng thuốc phải ngừng điều trị.

Đã có biểu hiện hạ huyết áp triệu chứng khá nặng sau khi dùng liều enalapril đầu tiên; có đến 2 - 3% số người trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngừng điều trị, đặc biệt với những người suy tim, hạ natri huyết và với người cao tuổi được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Ở người suy tim sung huyết thường xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu dùng enalapril ở người điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Chức năng thận xấu đi (tăng nhất thời urê và tăng nồng độ creatinin huyết thanh) đã xảy ra ở khoảng 20% người tăng huyết áp do bệnh thận, đặc biệt ở những người hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có thận đơn độc (một thận).

Thường gặp

Hệ thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, dị cảm, loạn cảm.

Tiêu hóa: rối loạn vị giác, ỉa chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng.

Tim mạch: phù mạch, hạ huyết áp nặng, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đánh trống ngực và đau ngực.

Da: phát ban.

Hô hấp: ho khan, có thể do tăng kinin ở mô hoặc prostaglandin ở phổi.

Khác: suy thận.

Ít gặp

Huyết học: giảm hemoglobin và hematocrit, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Niệu: protein niệu.

TKTW: hốt hoảng, kích động, trầm cảm nặng.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: tắc ruột, viêm tụy, viêm gan nhiễm độc ứ mật, tăng cảm niêm mạc miệng.

Khác: quá mẫn, trầm cảm, nhìn mờ, ngạt mũi, đau cơ, co thắt phế quản và hen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bắt đầu điều trị, nên dùng thuốc với liều thấp và kiểm tra nồng độ natri huyết thanh.

Có thể xảy ra phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều enalapril đầu tiên và nếu có thêm phù thanh quản có thể gây tử vong. Cần thông báo cho người bệnh về những dấu hiệu và triệu chứng của phù mạch (phù mắt, mắt, môi, lưỡi, hoặc khó thở), khi thấy có triệu chứng này phải ngừng dùng thuốc và thông báo ngay cho bác sỹ. Điều trị phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, bao gồm các biện pháp sau:

Ngừng dùng enalapril và cho người bệnh vào viện; tiêm bắp adrenalin; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydroclorid; tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Định kỳ theo dõi và đếm bạch cầu ở người bệnh sử dụng enalapril, đặc biệt ở người suy thận.

Phải theo dõi huyết áp và chức năng thận chặt chẽ trước và sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu không đạt được đáp ứng điều trị đủ trong vòng 4 tuần, nên tăng liều dùng hoặc điều trị thêm bằng những thuốc chống tăng huyết áp khác.

Khi có hạ huyết áp nặng cần truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Enalapril thường không ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh. Nếu dùng enalapril cùng với thuốc lợi niệu có thể giảm nguy cơ giải phóng aldosteron thứ phát cùng với hạ kali huyết. Ở người suy thận, enalapril có thể gây tăng nồng độ kali huyết thanh. Bởi vậy, không khuyến cáo dùng thuốc lợi niệu giữ kali và thuốc bổ sung kali cho người bệnh giảm chức năng thận vì có thể làm tăng kali huyết. Nếu vẫn cần phải điều trị đồng thời với thuốc lợi niệu, phải hết sức thận trọng và thường xuyên đo kali huyết. Cần phải đo creatinin huyết trước khi bắt đầu điều trị thuốc cho người bệnh có nghi ngờ hẹp động mạch thận.

Trong phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn cản tạo angiotensin II, sau khi có giải phóng renin bù trừ dẫn đến hạ huyết áp kịch phát, cần được điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống viên nén enalapril maleat hoặc tiêm tĩnh mạch enalaprilat. Liều lượng enalapril maleat và enalaprilat phải được điều chỉnh theo dung nạp và đáp ứng của người bệnh. Liều lượng của 2 thuốc không giống nhau, phải chú ý khi chuyển từ uống sang tiêm tĩnh mạch hoặc ngược lại.

Liều lượng

Tăng huyết áp:

Uống: Người lớn liều khởi đầu thông thường 5 mg enalapril maleat/ngày. Ở bệnh nhân suy thận, hoặc người đã dùng thuốc lợi tiểu, khởi đầu với liều thấp hơn 2,5 mg/ngày. Nếu có thể, nên dùng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu với enalapril, sau đó có thể tiếp tục nếu cần thiết. Liều duy trì thường là 10 - 20 mg một lần một ngày, có thể tăng đến 40 mg/ngày, chia 2 lần nếu có tăng huyết áp nặng.

Khi dùng đường uống không hiệu quả, có thể tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm enalaprilat với liều 1,25 mg trong ít nhất 5 phút, nhắc lại sau mỗi 6 giờ nếu cần thiết. Liều khởi đầu cần giảm xuống một nửa ở những bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), hoặc ở những người dùng thuốc lợi tiểu.

Suy tim sung huyết, rối loạn chức năng thất trái:

Giảm huyết áp liều đầu nghiêm trọng có thể xảy ra khi dùng một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc lợi tiểu quai, tuy nhiên

nếu dùng thuốc lợi tiểu lại có thể gây phù phổi cấp hồi ứng, vì vậy nên khởi đầu bằng liều thấp với sự giám sát chặt chẽ của y tế. Ở những bệnh nhân suy tim, hoặc rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng, enalapril maleat được khởi đầu với 2,5 mg/ngày bằng đường uống, tăng liều dần với khoảng cách 2 - 4 tuần tới liều duy trì 20 - 40 mg/ngày dùng đơn hoặc chia 2 liều.

Liều dùng cho trẻ em:

Enalapril có thể dùng cho trẻ em với các chỉ định: tăng huyết áp, suy tim sung huyết, protein niệu trong hội chứng thận hư (với sự giám sát đặc biệt về y tế).

Cách dùng: Dùng đường uống:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu 10 microgam/kg, dùng 1 lần 1 ngày, theo dõi chặt chẽ huyết áp trong vòng 1 - 2 giờ, tăng lên nếu cần thiết tới 500 microgam/kg/ngày, chia 1 - 3 lần.

Trẻ em 1 tháng - 12 tuổi: Khởi đầu 100 microgam/kg, dùng 1 lần 1 ngày, theo dõi chặt chẽ huyết áp trong vòng 1 - 2 giờ, tăng lên nếu cần thiết tới tối đa 1 mg /kg/ngày, chia 1 - 2 lần.

Trẻ em 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 2,5 mg, 1 lần 1 ngày, theo dõi chặt chẽ huyết áp trong vòng 1 - 2 giờ, tăng lên nếu cần thiết tới liều tối đa 40 mg/ngày, chia 1 - 2 lần (với trọng lượng cơ thể trên 50 kg). Liều duy trì thông thường là 10 - 20 mg/ngày, chia 1 - 2 lần.

Enalapril cũng được chỉ định cho bệnh thận đái tháo đường ở trẻ em 12 - 18 tuổi (dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế), cách dùng và liều dùng như trên (cho trẻ em 12 - 18 tuổi).

Điều chỉnh liều trong suy thận

Mức lọc cầu thận (eGFR) 30 - 80 ml/phút/1,73m²: Khởi đầu với liều 2,5 mg/ngày.

Không nên dùng với trường hợp có mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73m².

Điều chỉnh liều trong suy gan:

Enalapril thủy phân thành enalaprilat có thể bị chậm, nhưng tác dụng dược lý không thay đổi; không cần điều chỉnh.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu và thuốc làm hạ huyết áp: Sử dụng enalapril đồng thời với một số thuốc giãn mạch khác (ví dụ nitrat) hoặc các thuốc gây mê có thể gây hạ huyết áp trầm trọng. Bởi vậy, trong trường hợp đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn (truyền dịch).

Sử dụng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu đôi khi có thể gây hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị với enalapril. Trong trường hợp đó nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng dùng muối trước khi bắt đầu điều trị với enalapril.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin (thí dụ thuốc lợi tiểu): Tác dụng hạ huyết áp của enalapril tăng lên bởi các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin có tác dụng chống tăng huyết áp.

Thuốc làm tăng kali huyết: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết thanh, ví dụ khi sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc lợi niệu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali, có thể gây tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở người suy thận, do đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Lithi: Có thể làm tăng nồng độ lithi huyết dẫn đến nhiễm độc lithi.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril, đôi khi dẫn đến giảm cấp chức năng thận. Tuy nhiên, mỗi thuốc riêng lẻ cũng có thể gây tác dụng này. Ngoài ra, aspirin và các NSAID khác cũng có thể làm giảm tác dụng huyết động (chống suy tim) của các thuốc ức chế ACE. Aspirin và các thuốc NSAID khác đã tương tác với các cơ chế bù về huyết động trong suy tim hơn là tương tác với bản thân thuốc ức chế ACE. Nghiên cứu ở một số trung tâm cho thấy phối hợp thuốc

ức chế ACE với một NSAID (thí dụ aspirin liều đơn 350 mg) cho người bệnh suy tim sung huyết đã làm giảm tác dụng tốt về huyết động của thuốc ức chế ACE và làm giảm tác dụng tốt của các thuốc này về tử vong và bệnh lý tim mạch. Người bệnh suy tim cần điều trị lâu dài nên tránh phối hợp thuốc ức chế ACE với aspirin và có thể thay thế aspirin bằng một thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu khác (thí dụ như clopidogrel, ticlopidin). Các dữ liệu hiện có chưa đủ để khuyến cáo thay đổi dùng aspirin.

Thuốc tránh thai: Gây tăng nguy cơ tổn thương mạch và khó kiểm soát huyết áp.

Các thuốc khác: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta-adrenergic, methyl dopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

Enalapril có thể làm giảm nồng độ glucose huyết lúc đói ở người không bị đái tháo đường và có thể gây hạ glucose huyết ở người đái tháo đường đã được kiểm soát bằng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Cần nghiên cứu thêm về tác dụng giảm glucose huyết của enalapril.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm enalaprinat tương kỵ vật lý với amphotericin B và phenytoin natri.

Quá liều và xử trí

Tài liệu về quá liều của enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng. Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh chặt chẽ, áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tinh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thẩm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ENOXAPARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Enoxaparin sodium.

Mã ATC: B01AB05.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Enoxaparin natri có hoạt tính kháng yếu tố Xa xấp xỉ 100 đvqt/mg tính theo tiêu chuẩn quy chiếu lần thứ nhất của WHO về heparin trọng lượng phân tử thấp.

Enoxaparin natri tiêm dưới da:

Bơm tiêm nạp sẵn: 10 mg/0,1 ml, chứa 20, 30, 40, 60, 80, 100 mg.

Bơm tiêm nạp sẵn: 15 mg/0,1 ml, chứa 120 và 150 mg.

Lọ thuốc tiêm đa liều: 300 mg/3 ml.

Được lực học

Enoxaparin natri là một heparin có trọng lượng phân tử thấp, khoảng 1/3 trọng lượng phân tử của heparin thông thường (chưa phân đoạn) (4 500/12 000 daltons). Khác với heparin không phân đoạn, enoxaparin có đặc điểm là có hoạt tính kháng Xa cao và hoạt tính kháng IIa (kháng thrombin) thấp. Tỷ lệ giữa hai hoạt tính này khoảng 3,3 - 5,3. Enoxaparin có tác dụng chống huyết khối tương đương với heparin không phân đoạn, nhưng lại ít có nguy cơ gây chảy máu hơn.

Với liều dự phòng, enoxaparin không gây biến động nhiều về thời gian đông máu trong xét nghiệm aPTT. Thuốc ít ức chế ngưng tập tiểu cầu hơn heparin không phân đoạn.

Được động học

Sau khi tiêm dưới da, thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, đạt sinh khả dụng gần 100%. Thể tích phân bố khoảng 4,3 lít (dựa trên hoạt tính kháng Xa). Thuốc chuyển hóa ở gan bằng quá trình khử sulfat và phân tách thành những mảnh có trọng lượng phân tử nhỏ hơn (ít hoạt tính). Enoxaparin không liên kết với các protein liên kết heparin. Nửa đời thải trừ trong huyết tương, dựa trên hoạt tính kháng yếu tố Xa là từ 4,5 - 7 giờ dài hơn 2 - 4 lần so với heparin thông thường và không phụ thuộc vào liều và có thể kéo dài khi bị suy thận mạn tính nặng. Ở người cao tuổi, chức năng thận có thể giảm, đào thải thuốc có thể chậm, nhưng những thay đổi này không làm thay đổi liều và lần tiêm thuốc khi chức năng thận bị suy nhẹ. Cần phải đánh giá chức năng thận ở người trên 75 tuổi trước khi dùng thuốc. Thời gian đạt đỉnh tác dụng sau khi tiêm dưới da là khoảng 3 - 5 giờ. Tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận. Enoxaparin đào thải trong nước tiểu (40% liều; 10% dưới dạng mảnh hoạt tính).

So sánh với heparin thông thường (không phân đoạn), enoxaparin có sinh khả dụng lớn hơn (dựa vào hoạt tính kháng yếu tố Xa) sau khi tiêm dưới da, và nửa đời thải trừ dài hơn và có thể tiên đoán được đáp ứng chống đông máu, nên cách dùng enoxaparin cũng đơn giản hơn không cần giám sát bằng xét nghiệm thường xuyên và cho tiêm trong ngày cũng thưa hơn.

Khối lượng phân tử, được động học, hoạt tính *in vitro* và *in vivo* khác nhau giữa enoxaparin và heparin thông thường và các heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, nên không thể dùng thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị (hoặc mg/mg) được.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị thuyên tắc tĩnh mạch ở phụ nữ mang thai.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, đặc biệt là ở bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ tương đối, bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ cao (ví dụ như: phẫu thuật chỉnh hình).

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nằm viện.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát.

Điều trị thuyên tắc phổi ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như béo phì, thuyên tắc phổi triệu chứng, ung thư hoặc tái phát huyết khối tắc tĩnh mạch.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (không có chỉ định can thiệp mạch vành qua da).

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (có chỉ định can thiệp mạch vành qua da nhưng phải ngừng thuốc trước can thiệp 8 giờ).

Đau thắt ngực không ổn định; nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên.

Phòng tạo cục máu đông ở tuần hoàn ngoài cơ thể.

Đông máu nội mạch rải rác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, heparin hay các chế phẩm được chiết xuất từ lợn.

Xuất huyết cấp và nặng.

Có tiền sử hoặc đang bị giảm tiểu cầu, có kết quả dương tính kháng thể kháng tiểu cầu trong thời gian đang dùng thuốc.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, sau chấn thương nặng, gây tê tủy sống hoặc ngoài màng cứng, hemophilia và các rối loạn xuất huyết khác, loét tiêu hóa, sau xuất huyết não, sau phẫu thuật mắt, thần kinh, tăng huyết áp nặng, giảm tiểu cầu hoặc có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin.