

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Rx **EROSPID 25/12.5**

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

1/- Thành phần công thức thuốc: Công thức cho 1 viên nén:

Thành phần hoạt chất:

Captopril 25 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Natri lauryl Sulfat, Croscarmellose natri, Magnesium stearat, Silica colloidal hydrated, Microcrystalline cellulose vừa đủ 1 viên.

2/- Dạng bào chế: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, thành và cạnh viên lảnh lặn.

3/- Chỉ định:

EROSPID 25/12.5 được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp.

Dạng phối hợp này được chỉ định cho những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát bằng captopril và hydrochlorothiazid riêng lẻ.

4/- Cách dùng, liều dùng:

EROSPID 25/12.5 có thể uống một lần hoặc chia hai lần/ngày, có thể dùng chung hoặc không với thức ăn. Liều dùng phải được cá nhân hóa dựa trên tình trạng bệnh và đáp ứng với thuốc của từng bệnh nhân.

Liều tối đa hàng ngày không vượt quá 150mg Captopril và 50mg hydrochlorothiazid. Nếu chưa đạt được huyết áp mục tiêu, có thể dùng bổ sung thuốc chống tăng huyết áp.

- Người lớn: dùng dạng phối hợp captopril và hydrochlorothiazid thường được khuyến cáo sau khi đã xác định liều dùng với từng thành phần riêng lẻ. Có thể xem xét thay đổi trực tiếp từ liệu pháp đơn trị liệu sang dạng phối hợp khi đã xác định được có sự thích hợp về mặt lâm sàng. Liều duy trì thông thường là 2 viên, mỗi ngày một lần, vào buổi sáng.

- Bệnh nhân suy thận:

+ Độ thanh thải Creatinin 30 đến 80 ml/phút: Liều khởi đầu thông thường là 1 viên một lần mỗi ngày, vào buổi sáng.

+ Độ thanh thải Creatinin < 30 ml/phút: Dạng phối hợp captopril/hydrochlorothiazid chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng.

- Đối tượng đặc biệt: Người bệnh bị mất nước/muối, người cao tuổi và người bệnh tiểu đường: Liều khởi đầu thông thường là 1 viên một lần mỗi ngày.

- Trẻ em: không chỉ định cho trẻ em.

5/- Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc hoặc bất kỳ chất ức chế men chuyển khác hoặc với bất kỳ thuốc có dẫn xuất Sulfonamid.

- Tiền sử phù mạch do điều trị với thuốc ức chế men chuyển trước đây.

- Phù mạch máu thần kinh di truyền hoặc tự phát.

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

- Suy gan nặng.

- Phụ nữ mang thai 6 tháng cuối thai kỳ.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tỉ lệ lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m²).

6/- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp là không dung nạp được galactose, thiếu men lactase hoặc khó hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

Captopril:

- Phản ứng phản vệ và các phản ứng có liên quan:

Do thuốc ức chế men chuyển angiotensin ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa eicosanoid và polypeptid, bao gồm bradykinin nội sinh, nên bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển ACE (bao gồm captopril) có thể gặp phải nhiều phản ứng có hại, một số trong đó rất nghiêm trọng.

- Phù mạch đầu và cổ: Phù mạch liên quan đến tứ chi, mặt, môi, lưỡi, niêm mạc, thanh môn và/hoặc thanh quản được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ACE, bao gồm captopril. Nếu phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, tắc nghẽn đường thở có thể xảy ra và gây tử vong. Biện pháp cấp cứu, bao gồm nhưng

không nhất thiết bằng cách tiêm dưới da dung dịch epinephrin dưới da 1: 1000 ngay lập tức.

Sung ở mặt, niêm mạc miệng, môi và tứ chi thường sẽ hết khi ngừng điều trị; một số trường hợp cần phải điều trị bằng thuốc.

- Phù mạch ruột

Bệnh phù mạch ở ruột đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này có triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không xuất hiện triệu chứng phù mạch mặt trước đó và mức esterase C-1 là bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các thủ thuật bao gồm chụp CT bụng, siêu âm hoặc thăm khám và các triệu chứng sẽ mất sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch ở ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có xảy ra tình trạng đau bụng.

- Các phản ứng phản vệ trong khi gây tê: phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng hiếm khi xảy ra ở các bệnh nhân đang điều trị gây tê bằng venom hymenoptera trong khi đang dùng một thuốc ức chế men chuyển khác. Với những bệnh nhân này, những phản ứng phản vệ sẽ không xảy ra khi tạm thời ngừng thuốc ức chế men chuyển, nhưng chúng lại xuất hiện khi vô ý dùng lại.

- Các phản ứng phản vệ trong sử dụng màng thẩm tách máu dòng cao hoặc màng phân tách lipoprotein: Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân thẩm tách máu bằng màng thẩm tách lọc dòng cao và được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển hay trải qua thủ thuật phân tách lipoprotein mật độ thấp với sự hấp thu của dextran sulfat.

- Giảm bạch cầu trung tính/Mất bạch cầu hạt:

Giảm bạch cầu trung tính ($< 1000/\text{mm}^3$) với tình trạng suy tuỷ xương là hệ quả của việc sử dụng captopril. Khoảng một nửa số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính phát triển nhiễm trùng khoang miệng hoặc toàn thân hoặc các đặc điểm khác của hội chứng mất bạch cầu hạt.

Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân: Trong các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường (creatinin huyết thanh dưới 1,6 mg/dL và không có bệnh mô liên kết), tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được ghi nhận ở một bệnh nhân trong số hơn 8.600 bệnh nhân tiếp xúc. Đối với những bệnh nhân bị suy thận ở một mức độ nào đó (creatinin huyết thanh ít nhất là 1,6 mg/dL) nhưng không có bệnh mô liên kết, nguy cơ giảm bạch cầu trung tính

trong các thử nghiệm lâm sàng là khoảng 1/500, tần suất cao hơn 15 lần so với tăng huyết áp không biến chứng. Liều captopril hàng ngày tương đối cao ở những bệnh nhân này, đặc biệt là khi xét đến chức năng thận suy giảm. Ở những bệnh nhân suy thận, việc sử dụng allopurinol đồng thời với captopril có liên quan đến tình trạng giảm bạch cầu trung tính nhưng mối liên quan này chưa xuất hiện trong các báo cáo của Hoa Kỳ. Ở những bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết (ví dụ: lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì) và suy giảm chức năng thận, tình trạng giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 3,7% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Không có bệnh nhân nào trong số hơn 750 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng chính thức về suy tim bị giảm bạch cầu trung tính. Khoảng một nửa số trường hợp được báo cáo có creatinin huyết thanh $\geq 1,6$ mg/dL và hơn 75% ở những bệnh nhân cũng dùng procainamid.

Giảm bạch cầu trung tính thường được phát hiện trong vòng ba tháng sau khi bắt đầu dùng captopril. Xét nghiệm tủy xương ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính luôn cho thấy tình trạng suy tủy xương, thường đi kèm với giảm sản xuất hồng cầu và giảm số lượng đại thực bào; đôi khi thấy thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Nhìn chung, bạch cầu trung tính trở lại bình thường trong khoảng hai tuần sau khi ngừng dùng captopril và các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có bệnh lý lâm sàng phức tạp. Khoảng 13% các trường hợp giảm bạch cầu trung tính tử vong, nhưng hầu hết các trường hợp tử vong đều ở những bệnh nhân mắc bệnh nghiêm trọng, như bệnh mô liên kết, suy thận, suy tim, ức chế miễn dịch hoặc kết hợp các yếu tố này.

- Đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Một số bệnh nhân mắc bệnh thận, đặc biệt là những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận nặng, đã phát triển tình trạng tăng BUN và creatinin huyết thanh sau khi giảm huyết áp bằng captopril. Có thể cần phải giảm liều captopril và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu.

Nếu sử dụng captopril cho bệnh nhân suy thận, cần đánh giá số lượng bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị và sau mỗi khoảng hai tuần trong khoảng ba tháng, sau đó đánh giá định kỳ.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết hoặc tiếp xúc với các thuốc ảnh hưởng đến tế bào bạch cầu hoặc phản ứng miễn dịch, đặc biệt là khi bị suy giảm chức năng thận, chỉ nên sử dụng captopril sau khi đánh giá lợi ích và rủi ro.

Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng captopril nên được yêu cầu báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ: đau họng, sốt).

Việc ngừng dùng captopril và các thuốc khác thường giúp số lượng bạch cầu nhanh chóng trở lại bình thường, nên khi xác nhận tình trạng giảm bạch cầu trung tính (số lượng bạch cầu trung tính $< 1000/\text{mm}^3$), bác sĩ nên ngừng dùng captopril và theo dõi chặt chẽ quá trình điều trị của bệnh nhân.

- Protein niệu

Tổng lượng protein niệu lớn hơn 1 g mỗi ngày được thấy ở khoảng 0,7% bệnh nhân dùng captopril. Khoảng 90% bệnh nhân bị ảnh hưởng có bằng chứng về bệnh thận trước đó hoặc dùng liều captopril tương đối cao (vượt quá 150 mg/ngày), hoặc cả hai. Hội chứng thận hư xảy ra ở khoảng 1% bệnh nhân bị protein niệu. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc hết trong vòng 6 tháng bất kể có tiếp tục dùng captopril hay không. Các thông số về chức năng thận, chẳng hạn như BUN và creatinin, hiếm khi thay đổi ở những bệnh nhân bị protein niệu.

- Hạ huyết áp

Hạ huyết áp hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp nhưng có thể là hậu quả của việc sử dụng captopril ở những người bị mất muối/ giảm thể tích (chẳng hạn như những người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu), bệnh nhân suy tim hoặc những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

- Thai nhi/trẻ sơ sinh

Thuốc ức chế ACE có thể gây bệnh tật và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi dùng cho phụ nữ mang thai. Khi phát hiện có thai, nên ngừng thuốc ức chế ACE càng sớm càng tốt. Việc sử dụng thuốc ức chế ACE trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ có liên quan đến tổn thương ở thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm tụt huyết áp, thiếu sản hộp sọ ở trẻ sơ sinh, vô niệu, suy thận có thể hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong. Thiếu ối cũng được báo cáo do chức năng thận của thai nhi giảm; thiếu ối trong trường hợp này có liên quan đến co cứng chi ở thai nhi, biến dạng sọ mặt và phổi kém phát triển. Sinh non, chậm phát triển trong tử cung và ống động mạch còn hở cũng được báo cáo, mặc dù không rõ liệu những trường hợp này có phải do tiếp xúc với thuốc ức chế ACE hay không.

Các bà mẹ nên được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và nên thực hiện các xét nghiệm siêu âm để đánh giá.

Nếu quan sát thấy thiếu ối, nên ngừng dùng captopril trừ khi thuốc này được coi là cần thiết. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên biết rằng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi bị tổn thương không thể phục hồi.

Trẻ sơ sinh có tiền sử tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong tử cung nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng tụt huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Nếu xảy ra thiếu niệu, cần chú ý hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Có thể cần phải thay máu hoặc thẩm phân để đảo ngược tình trạng tụt huyết áp và/hoặc thay thế cho tình trạng rối loạn chức năng thận. Mặc dù captopril có thể được loại bỏ ở người lớn bằng thẩm phân máu, nhưng không có đủ dữ liệu về hiệu quả của thẩm phân máu để loại bỏ thuốc này ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ em. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả trong việc loại bỏ captopril; không có thông tin nào về việc thay máu để loại bỏ captopril khỏi tuần hoàn chung.

Khi dùng captopril cho thỏ với liều khoảng 0,8 đến 70 lần (mg/kg) liều tối đa khuyến cáo cho người, tỷ lệ dị tật sọ mặt thấp đã được ghi nhận. Không thấy tác dụng gây quái thai của captopril trong các nghiên cứu trên chuột cống và chuột đồng mang thai với liều lên đến 150 lần (ở chuột đồng) và 625 lần (ở chuột cống) liều tối đa khuyến cáo cho người.

- Suy gan

Hiếm khi, thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến hội chứng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan cấp tính và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển bị vàng da hoặc tăng men gan nên ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển và được theo dõi y tế thích hợp.

- Tăng kali máu: Có sự tăng kali máu đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm captopril. Khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, đái tháo đường, và những người dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali hoặc các nguồn bổ sung muối có chứa kali; hoặc những bệnh nhân dùng các thuốc khác làm tăng kali máu.

- Ho

Có lẽ do ức chế sự phân hủy bradykinin nội sinh, ho dai dẳng không có đờm đã được báo cáo với tất cả các chất ức chế ACE, sẽ hết sau khi ngừng điều trị. Ho do chất ức chế ACE gây ra nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ho.

- Phẫu thuật/Gây mê

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc trong quá trình gây mê bằng các tác nhân gây tụt huyết áp, captopril sẽ ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát do giải phóng renin bù trừ. Nếu tụt huyết áp xảy ra và được coi là do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách bù thể tích.

- Thăm phân máu

Các quan sát lâm sàng gần đây đã chỉ ra mối liên quan giữa các phản ứng giống như quá mẫn (phản vệ) trong quá trình thăm phân máu với màng thăm phân có lưu lượng cao (ví dụ: AN69) ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển ACE. Ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng một loại màng thăm phân khác hoặc một nhóm thuốc khác.

Hydrochlorothiazid

- Ung thư da không tế bào hắc:

Hydrochlorothiazid có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư da không tế bào hắc, đặc biệt khi dùng liều cao lâu dài. Nhân viên y tế cần:

+ Thông báo cho người bệnh về nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tích lũy và phụ thuộc liều của hydrochlorothiazid, đặc biệt khi dùng lâu dài.

+ Tư vấn người bệnh thường xuyên kiểm tra và báo cáo nếu có sự xuất hiện mới hoặc sự thay đổi của tổn thương da hay nốt ruồi.

+ Tư vấn người bệnh hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV, sử dụng sản phẩm chống nắng đầy đủ.

+ Cân nhắc lại việc sử dụng hydrochlorothiazid ở người bệnh có tiền sử ung thư da.

+ Thăm khám kỹ nếu có bất kỳ tổn thương da hay nốt ruồi đáng ngờ nào.

- Suy thận: Ở bệnh nhân mắc bệnh thận, thiazid làm kết tủa nitor huyết. Ảnh hưởng tích lũy của thuốc có thể làm tiến triển ở bệnh nhân suy thận. Nếu suy thận tiến triển rõ rệt, biểu hiện bởi sự tăng lượng nitor phi protein, cần thận trọng đánh giá lại liệu pháp điều trị, và xem xét ngưng điều trị lợi tiểu.

- Suy gan: Thiazid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về nước và cân bằng điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

- Ảnh hưởng lên chuyển hóa và nội tiết: liệu pháp thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc giảm glucose huyết đường uống. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể xuất hiện khi điều trị bằng liệu pháp thiazid. Tăng nồng độ Cholesterol và triglycerid có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazid.

Tăng acid uric máu hoặc gout có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị thiazid.

- Mất cân bằng điện giải: đối với bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần định kỳ xác định chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp. Nhóm thuốc thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng nước, điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm giảm clorua huyết). Những dấu hiệu cảnh báo của sự mất cân bằng nước hoặc điện giải là khô miệng, khát, yếu, lơ mơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mệt mỏi, tụt huyết áp, giảm niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Mặc dù tụt kali huyết có thể tiến triển khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với Captopril có thể làm giảm lợi tiểu gây hạ kali huyết. Nguy cơ hạ kali huyết cao nhất ở những bệnh nhân bị xơ gan, bệnh nhân bị tăng bài niệu nhanh, bệnh nhân uống không đủ chất điện giải và những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Hạ natri huyết do mất natri có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng. Nhìn chung sự thiếu hụt clorua thường nhẹ và không cần điều trị. Thiazid có thể làm giảm bài tiết canxi trong nước tiểu và làm tăng không đều và nhỏ lượng calci huyết không biết trước trong quá trình chuyển hóa calci. Tăng calci huyết nhiều có thể là dấu hiệu của tình trạng cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Thiazid nên được ngưng trước khi thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp. Thiazid làm tăng bài tiết maggesi trong nước tiểu, có thể dẫn đến hạ maggesi huyết.

- Xét nghiệm chống doping: Hydrochlorothiazid chứa trong thuốc này có thể tạo ra kết quả dương tính trong xét nghiệm chống doping.

- Khác: Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Khả năng làm trầm trọng hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo.

- Cận thị cấp và glaucoma góc đóng cấp tính thứ phát: các thuốc Sulfonamid hoặc các thuốc dẫn xuất Sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc trưng, dẫn đến cận thị tạm thời và glaucoma góc đóng cấp tính. Trong khi hydrochlorothiazid cũng là một Sulfonamid, cho đến nay chỉ một ít trường hợp đặc biệt bị glaucoma góc đóng cấp tính không xác định được nguyên nhân đã được báo cáo với hydrochlorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và diễn hình xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Không điều trị glaucoma góc đóng cấp tính có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị ban đầu là ngưng dùng thuốc càng nhanh càng tốt. Điều trị y

khoa hoặc phẫu thuật ngay lập tức cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ tiến triển bệnh glaucoma góc đóng cấp tính bao gồm tiền sử dị ứng Sulfonamid hoặc Penicillin.

Phối hợp Captopril và hydrochlorothiazid:

- Phụ nữ mang thai: Không nên dùng thuốc ức chế men chuyển trong thai kỳ. Trừ khi việc điều trị thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay thế bằng liệu pháp điều trị chống tăng huyết áp đã được chứng minh an toàn để sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức, và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay thế.

- Nguy cơ hạ kali huyết: Phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi tiểu thiazid không loại trừ xảy ra hạ kali huyết, cần theo dõi thường xuyên kali huyết.

- Phối hợp với lithium: Không nên dùng phối hợp với lithium bởi vì làm tăng cường độc tính lithium.

7/- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

- Captopril:

Không nên dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế men chuyển trong 6 tháng cuối thai kỳ.

Chưa có bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi uống thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ về nguy cơ có thể xảy ra. Trừ khi việc tiếp tục điều trị thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay thế điều trị bằng thuốc hạ huyết áp khác an toàn cho phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức, và nếu cần thiết thay thế bằng liệu pháp điều trị an toàn khác.

Điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc cho phôi thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm phát triển tạo xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali huyết). Nếu đã dùng thuốc ức chế men chuyển ở ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển nên được theo dõi chặt chẽ chứng tụt huyết áp.

- Hydrochlorothiazid:

Chưa có nhiều dữ liệu về ảnh hưởng của hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật là không đầy đủ. Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế dược động học của tác dụng của hydrochlorothiazid dùng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây tổn thương dịch phôi - nhau thai và có thể gây ra những ảnh hưởng lên phôi thai và trẻ sơ sinh như vàng da, mất cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên dùng khi có phù trong thai kỳ, tăng huyết áp trong thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, không có tác dụng có lợi trong quá trình điều trị.

Không nên dùng hydrochlorothiazid cho tăng huyết áp thiết yếu ở phụ nữ có thai ngoại trừ những trường hợp hiếm hoi mà không có cách điều trị khác.

Phụ nữ cho con bú:

- Captopril:

Dữ liệu về dược động học cho thấy nồng độ thuốc trong sữa mẹ rất thấp. Mặc dù nồng độ này dường như không liên quan đến lâm sàng, việc sử dụng thuốc này ở phụ nữ cho con bú không được khuyến cáo đối với trẻ sinh non và trong vài tuần đầu sau sinh vì nguy cơ giả thiết về những ảnh hưởng lên tim mạch và thận và do chưa có đủ bằng chứng an toàn lâm sàng.

Trong trường hợp trẻ sơ sinh lớn hơn, việc sử dụng thuốc này ở phụ nữ cho con bú có thể được xem xét nếu điều trị này là cần thiết cho người mẹ và đồng thời theo dõi các tác dụng bất lợi ở trẻ.

- Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid được bài tiết trong sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazid với liều cao gây ra sự tăng bài niệu có thể ức chế tạo sữa. Không nên dùng thuốc này trong khi cho con bú. Nếu dùng EROSPID 25/12.5 trong khi cho con bú, nên dùng liều càng thấp càng tốt.

8/- Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Do có các tác dụng phụ gây rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi. Đề nghị thận trọng.

9/- Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Captopril:

- Hạ huyết áp - Bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu: Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân mới bắt đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cũng như

những bệnh nhân đang hạn chế muối nghiêm ngặt hoặc đang chạy thận nhân tạo, đôi khi có thể bị tụt huyết áp đột ngột, thường là trong giờ đầu tiên sau khi dùng liều captopril.

Khả năng gây tụt huyết áp với captopril có thể được giảm thiểu bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối hấp thụ khoảng một tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng captopril hoặc bắt đầu điều trị bằng liều nhỏ (6,25 hoặc 12,5 mg). Ngoài ra, cần giám sát y tế trong ít nhất một giờ sau liều đầu tiên. Nếu tụt huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, hãy truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Phản ứng tụt huyết áp thoáng qua này không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo có thể được thực hiện mà không gặp khó khăn gì khi huyết áp đã tăng sau khi bù thể tích.

- *Thuốc có hoạt tính giãn mạch:* Không có dữ liệu về tác dụng của việc sử dụng đồng thời các thuốc giãn mạch khác ở những bệnh nhân dùng captopril để điều trị suy tim; do đó, nếu có thể, nên ngừng dùng nitroglycerin hoặc các nitrat khác (được dùng để điều trị đau thắt ngực) hoặc các thuốc khác có hoạt tính giãn mạch trước khi bắt đầu dùng captopril. Nếu tiếp tục dùng thuốc trong quá trình điều trị bằng captopril, nên thận trọng khi dùng các thuốc này và có thể dùng liều thấp hơn.

- *Các tác nhân gây giải phóng renin:* Tác dụng của captopril sẽ được tăng cường bởi các tác nhân chống tăng huyết áp gây giải phóng renin. Ví dụ, thuốc lợi tiểu (thiazid) có thể kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone.

- *Các tác nhân ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm:* Hệ thần kinh giao cảm có thể đặc biệt quan trọng trong việc hỗ trợ huyết áp ở những bệnh nhân dùng captopril đơn độc hoặc với thuốc lợi tiểu. Do đó, các tác nhân ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm (ví dụ, các tác nhân chẹn hạch hoặc các tác nhân chẹn neuron adrenergic) nên được sử dụng thận trọng. Thuốc chẹn beta-adrenergic bổ sung thêm một số tác dụng hạ huyết áp cho captopril, nhưng phản ứng chung ít hơn là cộng gộp.

- *Thuốc làm tăng kali huyết thanh:* Vì captopril làm giảm sản xuất aldosteron, nên có thể xảy ra tình trạng tăng kali huyết thanh. Thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton, triamteren hoặc amilorid, hoặc các chất bổ sung kali, chỉ nên dùng cho tình trạng tụt kali huyết đã được ghi nhận, và sau đó phải thận trọng, vì chúng có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh đáng kể. Các chất thay thế muối có chứa kali cũng nên được sử dụng thận trọng.

- *Vàng:* Phản ứng Nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng tiêm vàng (natri

aurothiomalate) và liệu pháp ức chế men chuyển đồng thời bao gồm viên nén Captopril và hydrothiazid.

- *Chất ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh*: Có báo cáo rằng indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của captopril, đặc biệt trong trường hợp tăng huyết áp renin thấp. Các thuốc chống viêm không steroid khác (ví dụ, aspirin) cũng có thể có tác dụng này.

- *Lithium*: Nồng độ lithium trong huyết thanh tăng và các triệu chứng ngộ độc lithium đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời lithium và liệu pháp ức chế ACE. Những loại thuốc này nên được dùng đồng thời một cách thận trọng và khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết thanh. Nếu cũng dùng thuốc lợi tiểu, có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium.

- Captopril có thể gây ra kết quả xét nghiệm nước tiểu dương tính giả khi tìm thấy aceton.

Hydrochlorothiazid:

- *Rượu, thuốc an thần hoặc thuốc gây nghiện*: Có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp tư thế đứng.

- *Amphotericin B, Corticosteroid hoặc Corticotropin (ACTH)*: có thể làm tăng mất cân bằng điện giải, đặc biệt là tụt kali huyết. Theo dõi nồng độ kali; sử dụng thuốc thay thế kali nếu cần thiết.

- *Thuốc chống đông máu (uống)*: có thể cần phải điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu vì hydrochlorothiazid có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

- *Thuốc chống bệnh gút*: có thể cần phải điều chỉnh liều lượng thuốc chống bệnh gút vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong máu.

- *Các thuốc chống tăng huyết áp khác (ví dụ, thuốc chẹn hạch thần kinh hoặc ngoại biên)*: có thể cần phải điều chỉnh liều lượng vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của chúng.

- *Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin)*: vì thiazid có thể làm tăng lượng đường trong máu nên có thể cần phải điều chỉnh liều lượng thuốc chống đái tháo đường.

- *Muối calci*: Có thể xảy ra tình trạng tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm bài tiết. Nếu phải kê đơn calci, hãy theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều lượng calci cho phù hợp.

- *Glycosid tim*: tăng khả năng ngộ độc digitalis liên quan đến tụt kali máu. Theo dõi nồng độ kali.

- *Nhựa cholestyramin và colestipol*: Sự hấp thu hydrochlorothiazid bị suy yếu khi có mặt nhựa trao đổi anion. Liều đơn của nhựa cholestyramin hoặc colestipol liên kết với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu.
- *Diazoxid*: tăng cường tác dụng tăng đường huyết, tăng acid uric máu và tụt huyết áp. Cần lưu ý đến khả năng tương tác; theo dõi nồng độ glucose máu và acid uric huyết thanh.
- *Lithium*: thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải lithium qua thận và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Những thuốc này nên được dùng đồng thời một cách thận trọng và khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết thanh.
- *Thuốc ức chế MAO*: có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của một hoặc cả hai thuốc vì tác dụng hạ huyết áp tăng lên.
- *Thuốc giãn cơ không khử cực, thuốc tiền mê và thuốc gây mê dùng trong phẫu thuật* (ví dụ, *Tubocurarin Chlorid* và *Gallamin Triethiodid*): tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường; có thể cần điều chỉnh liều lượng. Theo dõi và điều chỉnh bất kỳ sự mất cân bằng điện giải trước khi phẫu thuật nếu có thể.
- *Thuốc chống viêm không steroid*: ở một số bệnh nhân, việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, lợi niệu natri và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thuốc lợi tiểu thiazid. Do đó, khi dùng đồng thời hydrochlorothiazid và thuốc chống viêm không steroid, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để xác định xem có đạt được tác dụng mong muốn của thuốc lợi tiểu hay không.
- *Methenamin*: hiệu quả có thể giảm do kiềm hóa nước tiểu.
- *Thuốc Amines tăng huyết áp* (ví dụ, *Norepinephrin*): làm giảm đáp ứng động mạch, nhưng không đủ để loại trừ hiệu quả của thuốc tăng huyết áp khi sử dụng điều trị. Thận trọng ở những bệnh nhân dùng cả hai loại thuốc này khi phẫu thuật. Dùng thuốc tiền mê và thuốc gây mê với liều lượng giảm và nếu có thể, hãy ngừng điều trị bằng hydrochlorothiazid một tuần trước khi phẫu thuật.
- *Probenecid* hoặc *Sulfinpyrazon*: có thể cần tăng liều các thuốc này vì hydrochlorothiazid có thể gây ra tác dụng tăng acid uric.
- Hydrochlorothiazid có thể gây nhiễu chẩn đoán xét nghiệm bentiromid.

*** Tương kỵ thuốc:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10/- Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Captopril: Tác dụng không mong muốn được báo cáo cho việc điều trị bằng captopril và/hoặc thuốc ức chế men chuyển bao gồm:

- Thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$):

Rối loạn tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Rối loạn thần kinh: Mất mùi vị, chóng mặt.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Ho khan, ho do kích thích, khó thở.

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, kích ứng dạ dày, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, loét đường tiêu hóa.

Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa, phát ban, rụng tóc.

- Ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$):

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Rối loạn thần kinh: Nhức đầu, dị cảm.

Rối loạn tim mạch: Nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp nhanh, đau thắt ngực, đánh trống ngực.

Rối loạn mạch máu: Tụt huyết áp, hội chứng Raynaud, chứng đỏ bừng, xanh xao.

Rối loạn da và mô dưới da: Phù mạch.

Khác: Đau ngực, mệt mỏi, khó chịu.

- Hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$):

Rối loạn thần kinh: Buồn ngủ.

Rối loạn tiêu hóa: Viêm miệng, loét áp-tơ, phù mạch đường ruột.

Rối loạn thận và tiết niệu: Rối loạn chức năng thận bao gồm suy thận, đa niệu, thiếu niệu.

- Rất hiếm gặp ($\text{ADR} \leq 1/10000$):

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính/giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu đặc biệt là ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, thiếu máu (bao gồm không tái tạo và tan huyết), giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh tự miễn và/hoặc thử nghiệm ANA dương tính.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali huyết, hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần: Lú lẫn, trầm cảm.

Rối loạn thần kinh: Tai biến mạch não, bao gồm đột quỵ, thiếu năng tuần hoàn não và ngất.

Rối loạn mắt: Mờ thị lực.

Rối loạn tim mạch: Ngừng tim, sốc tim.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt phế quản, viêm mũi, viêm phế quản dị ứng, viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin.

Rối loạn tiêu hóa: Viêm ruột, viêm tụy.

Rối loạn gan mật: Suy giảm chức năng gan và ứ mật (bao gồm vàng da), viêm gan bao gồm hoại tử, tăng men gan và bilirubin.

Rối loạn da và mô dưới da: Mày đay, hội chứng Stevens Johnson, ban đỏ đa dạng, nhạy cảm ánh sáng, phản ứng dạng pemphigus, đỏ da và viêm da tróc vảy.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau cơ, đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu: Hội chứng thận hư.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Liệt dương, nữ hóa tuyến vú ở nam.

Khác: Sốt.

Đang khảo sát: Protein niệu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng kali huyết, giảm natri huyết, tăng BUN, creatinin huyết thanh và bilirubin huyết thanh, giảm hemoglobin, tỷ lệ thể tích huyết cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thử nghiệm ANA dương tính, tốc độ lắng hồng cầu cao.

Hydrochlorothiazid:

- Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Viêm tuyến nước bọt.
- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết, suy nhược tủy xương.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, tăng đường huyết, đái tháo đường, tăng acid uric, mất cân bằng điện giải (bao gồm hạ natri huyết và hạ kali huyết), tăng cholesterol và triglycerid.
- Rối loạn tâm thần: Bồn chồn, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ.
- Rối loạn hệ thần kinh: Chán ăn, dị cảm, chóng mặt.
- Rối loạn mắt: Chứng thấy sắc vàng, nhìn mờ thoáng qua, cận thị cấp và glaucoma góc đóng thứ phát.
- Rối loạn tai và mê cung: Chóng mặt.
- Rối loạn tim mạch: Tụt huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.
- Rối loạn mạch máu: Viêm mạch hoại tử (viêm mạch máu, viêm mạch máu da).
- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Suy hô hấp (kể cả viêm phổi và phù phổi).
- Rối loạn tiêu hóa: Kích ứng dạ dày, tiêu chảy, táo bón, viêm tụy.
- Rối loạn gan mật: Vàng da (vàng da ứ mật trong gan).
- Rối loạn da và mô dưới da: Phản ứng da nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, phản ứng da giống lupus ban đỏ, lupus ban đỏ tái phát, nổi mày đay, phản ứng phản vệ, hoại tử độc biểu bì.

- Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: co thắt cơ bắp.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Rối loạn chức năng thận, viêm thận kẽ.
- Khác: Sốt, suy nhược.

11/- Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng: Tăng niệu, mất cân bằng điện giải, tụt huyết áp nặng, suy giảm ý thức (bao gồm hôn mê), co giật, liệt nhẹ, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm và suy thận.

Xử trí: Các biện pháp để ngăn sự hấp thu (ví dụ như rửa dạ dày, uống các chất hấp phụ và natri sulphat trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc) và nên nhanh chóng thực hiện các biện pháp đào thải thuốc nếu vừa uống quá liều trong thời gian ngắn. Nếu xảy ra tụt huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế sốc và bổ sung nhanh chóng natri clorid và bù nước. Có thể xem xét điều trị bằng angiotensin-II. Chứng nhịp tim chậm hoặc phản ứng dây thần kinh phế - vị lan rộng cần được điều trị với atropin. Có thể sử dụng máy trợ tim trong trường hợp này, cần theo dõi lượng nước, điện giải và cân bằng acid và glucose trong máu. Trong trường hợp hạ kali huyết, cần bổ sung kali. Captopril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng cách thẩm tách máu. Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được xác định.

12/- Đặc tính dược lực học:

Dược lực học:

Nhóm dược lý: Phối hợp ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09BA01

Captopril

Cơ chế hoạt động của captopril vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tác dụng có lợi của captopril trong tăng huyết áp và suy tim chủ yếu là do ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Tuy nhiên, không có mối tương quan nhất quán giữa nồng độ renin và phản ứng với thuốc. Renin, một loại enzym tổng hợp bởi thận, được giải phóng vào tuần hoàn, tại đó nó tác động lên chất nền globulin huyết tương để tạo ra angiotensin I, một decapeptid tương đối không hoạt động. Sau đó, angiotensin I được chuyển đổi bởi enzym chuyển angiotensin (ACE) thành angiotensin II, một chất co mạch nội sinh mạnh. Angiotensin II cũng kích thích tiết aldosteron từ vỏ thượng thận, do đó góp phần giữ natri và dịch.

Captopril ngăn chặn sự chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II bằng cách ức chế ACE, một peptidyl dipeptid carboxy hydrolase. Sự ức chế này đã được chứng minh ở cả người khỏe mạnh và động vật bằng cách chỉ ra rằng tình trạng tăng huyết áp do angiotensin

I được đưa vào cơ thể từ bên ngoài đã được làm giảm hoặc loại bỏ bởi captopril. Trong các nghiên cứu trên động vật, captopril không làm thay đổi phản ứng tăng huyết áp đối với một số tác nhân khác, bao gồm angiotensin II và norepinephrin, cho thấy tính đặc hiệu của tác dụng.

ACE giống hệt với "bradykininase", và captopril cũng có thể can thiệp vào quá trình phân hủy của peptid gây giãn mạch. Nồng độ bradykinin hoặc prostaglandin E2 tăng cũng có thể có vai trò trong tác dụng điều trị của captopril.

Ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin II huyết tương và tăng hoạt động renin huyết tương (PRA), là kết quả của việc mất phản hồi tiêu cực về việc giải phóng renin do giảm angiotensin II. Giảm angiotensin II dẫn đến giảm tiết aldosteron, có thể xảy ra tình trạng tăng nhẹ kali huyết thanh cùng với mất natri và dịch.

Người ta không biết liệu ACE có trong nội mô mạch máu có bị ức chế lâu hơn ACE trong tuần hoàn hay không.

Việc sử dụng captopril dẫn đến giảm sức cản động mạch ngoại biên ở những bệnh nhân tăng huyết áp mà không có thay đổi hoặc tăng sản lượng tim. Có sự gia tăng lưu lượng máu thận sau khi sử dụng captopril và tỷ lệ lọc cầu thận thường không thay đổi. Ở những bệnh nhân suy tim, sức cản ngoại biên và huyết áp giảm đáng kể, áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch máu phổi, tăng sản lượng tim và tăng thời gian chịu đựng gắng sức (ETT) đã được chứng minh.

Giảm huyết áp thường đạt mức tối đa sau 60 - 90 phút sau khi uống một liều captopril. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng và kéo dài khi dùng kèm thuốc lợi tiểu loại thiazid. Tác dụng hạ huyết áp của captopril và thuốc lợi tiểu loại thiazid có tính cộng hợp. Ngược lại, captopril và thuốc chẹn beta có tác dụng ít cộng hợp hơn.

Huyết áp được hạ xuống ở mức độ tương đương ở cả tư thế đứng và nằm ngửa. Việc ngừng đột ngột captopril không liên quan đến việc tăng huyết áp nhanh.

Các nghiên cứu trên chuột và mèo chỉ ra rằng captopril không vượt qua hàng rào máu não ở mức độ đáng kể.

Hydrochlorothiazid

Thiazid ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận. Ở liều điều trị tối đa, tất cả các thiazid đều có hiệu lực lợi tiểu gần như nhau.

Thiazid làm tăng bài tiết natri và clorua với lượng tương đương. Natri niệu gây mất kali và bicarbonat thứ phát.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazid vẫn chưa được biết rõ. Thiazid không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường.

13/- Dược động học:

Captopril được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và nồng độ huyết thanh tối đa đạt được khoảng một giờ sau khi uống. Hấp thu trung bình tối thiểu xấp xỉ 75%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 60 - 90 phút. Sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa làm giảm sự hấp thu khoảng 30 - 40%. Xấp xỉ 25 - 30% thuốc tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương. Thời gian bán thải của captopril không đổi trong máu là khoảng 2 giờ.

Hơn 95% liều hấp thu được thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ; 40 - 50% thuốc ở dạng không đổi và phần còn lại là các chất chuyển hóa disulfid không có hoạt tính (captopril disulfid và captopril cystein disulfid). Chức năng thận suy giảm có thể dẫn đến tích lũy thuốc.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy captopril không qua hàng rào máu-não ở bất kỳ mức độ đáng kể nào.

Sự hấp thu đường uống của hydrochlorothiazid tương đối nhanh. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của những người ăn kiêng đã được báo cáo từ 5 đến 15 giờ. Hydrochlorothiazid được thải trừ nhanh chóng qua thận, và bài tiết qua nước tiểu ở dạng không thay đổi (> 95%).

Phụ nữ cho con bú: Báo cáo nghiên cứu trên 12 phụ nữ uống Captopril 100 mg 3 lần/ngày, nồng độ đỉnh đạt được trong sữa trung bình là 4,7 µg/l và xuất hiện 3,8 giờ sau khi uống. Dựa trên những dữ liệu này, liều lượng hàng ngày tối đa mà một trẻ sơ sinh bú mẹ sẽ nhận được ít hơn 0,002% liều mẹ dùng hàng ngày.

14/- Quy cách đóng gói: Hộp 03 vỉ x 10 viên, hộp 5 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên; kèm hướng dẫn sử dụng.

15/- Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16/- Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Nhà máy HDPHARMA EU

- Công ty CP Dược Vật tư y tế Hải Dương

Đ/c: Tầng 2, tòa nhà 4A, Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm

Thượng, phường Cẩm Thượng, TP Hải Dương, T. Hải Dương

ĐT: 0220.3853848

Cơ sở đăng ký:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VIAN

Đ/c: Số 4B3, Tập thể Z179, Tír Hiệp, Thanh Trì, Hà Nội

ĐT: 02422 456 798

