

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: DALEMOX

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tầm tay của trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất	Hàm lượng
----------------------	-----------

Candesartan Cilexetil	8 mg
-----------------------	------

Hydrochlorothiazid	12,5 mg
--------------------	---------

Tá dược vừa đủ	1 viên
----------------	--------

Thành phần tá dược: Crospovidon, natri croscarmellose, lactose, microcrystallin cellulose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, povidon K30.

4. Dạng bào chế: Viên nén (Viên nén hình trụ, màu trắng hay ngà vàng, mặt viên nhẵn, thành cạnh viên lạnh lặn).

5. Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân người lớn không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng candesartan cilexetil hoặc hydrochlorothiazid đơn lẻ.

6. Cách dùng và liều dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, có thể uống lúc đói hoặc no.

Liều khuyến cáo: 1 viên/ngày.

Tác dụng hạ huyết áp phần lớn đạt được trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy giảm thể tích nội mạch: Liều nên điều chỉnh cho phù hợp.

Bệnh nhân suy thận:

Suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút/1,73 m² diện tích bề mặt cơ thể: liều điều chỉnh cho phù hợp).

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m² diện tích bề mặt cơ thể): Chống chỉ định.

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nhẹ đến trung bình: Liều nên điều chỉnh cho phù hợp.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật: Chống chỉ định.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của candesartan và hydrochlorothiazid ở trẻ em trong độ tuổi dưới 18 tuổi chưa được đánh giá.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với candesartan cilexetil, các thiazid và các dẫn chất sulfonamid, hay bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Suy thận nặng.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30 mg/lít) hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức Cockcroft).

Phối hợp với aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận có GFR < 60 ml/phút/1,73m².

Bệnh gút, tăng acid uric huyết.

Hạ kali máu, tăng calci huyết.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thâm tách máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng miễn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAA):

Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm thận chức năng (bao gồm suy thận cấp). Do đó không nên dùng thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu điều trị các thuốc tác động trên hệ RAA coi là hoàn toàn cần thiết, phải được giám sát chuyên khoa và theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II trong bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.

Suy thận: Các thuốc tác động lên hệ RAA có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng thận.

Điều trị phối hợp với thuốc ức chế men chuyển trong điều trị suy tim:

Nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn, đặc biệt là tăng huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp), có thể tăng khi dùng thuốc cùng với một thuốc ức chế men chuyển. Không nên phối hợp thêm thuốc kháng thụ thể của mineralocorticoid. Sử dụng những phối hợp này nên được theo dõi đặc biệt và kiểm soát thường xuyên chức năng thận, các ion trong máu và huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế receptor angiotensin II không nên sử dụng đồng thời trên bệnh nhân mắc bệnh thận tiểu đường.

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo:

Trong suốt quá trình thẩm phân máu, huyết áp có thể đặc biệt nhạy cảm với thuốc ức chế receptor AT1 do giảm thể tích tuần hoàn và hoạt hóa hệ RAAS. Vì vậy, candesartan cilexetil nên được điều chỉnh liều cẩn thận thông qua kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh hẹp động mạch thận:

Thuốc ảnh hưởng lên hệ RAAS bao gồm cả thuốc kháng thụ thể angiotensin II có thể làm tăng ure máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên.

Bệnh nhân ghép thận:

Có dữ liệu hạn chế khi điều trị candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazid trên bệnh nhân này. Nên theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh, creatinin và acid uric.

Giảm thể tích nội mạch:

Ở những bệnh nhân có giảm thể tích nội mạch và/hoặc hạ natri máu có thể hạ huyết áp. Do đó, không nên sử dụng candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazid cho đến khi tình trạng này chưa được khắc phục.

Gây mê và phẫu thuật:

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong suốt quá trình gây mê và phẫu thuật ở bệnh nhân điều trị thuốc đối kháng angiotensin II do ức chế hệ RAAS. Hạ huyết áp rất hiếm khi nghiêm trọng mà có thể kiểm soát bằng dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc co mạch.

Suy gan:

Thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy yếu chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng chất lỏng và chất điện giải có thể dễ gây hôn mê gan.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá (bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn):

Như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân có rối loạn huyết động liên quan đến hẹp van động mạch chủ, van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tăng aldosterol nguyên phát:

Bệnh nhân tăng aldosterol nguyên phát thường không đáp ứng với thuốc điều trị tăng huyết áp theo cơ chế ức chế hệ RAAS. Vì vậy, không nên sử dụng candesartan cilexetil cho những bệnh nhân này.

Tăng kali máu:

Sử dụng candesartan cilexetil với thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm chức năng bổ sung kali, các hợp chất là muối của kali, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali trong máu (như heparin) có thể dẫn tới tăng nồng độ kali trong máu ở bệnh nhân tăng huyết áp. Cần kiểm soát nồng độ kali trong máu một cách thích hợp.

Ở bệnh nhân suy tim điều trị candesartan cilexetil, tăng kali máu có thể xảy ra. Nên kiểm soát trước nồng độ kali máu. Kết hợp thuốc ức chế ACE, thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton) và candesartan cilexetil không được khuyến cáo và chỉ xem xét khi đã đánh giá cẩn thận hiệu quả và nguy cơ cho bệnh nhân.

Mất cân bằng điện giải:

Xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong khoảng thời gian thích hợp. Hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải (tăng calci máu, hạ kali máu, hạ natri máu, hạ kali máu và hạ calci máu nhiễm kiềm).

Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và có thể gây ra gián đoạn và nồng độ calci huyết thanh tăng nhẹ. Tăng calci máu có thể là một dấu hiệu của cường tuyến cận giáp. Nên ngưng dùng thiazid trước khi tiến hành xét nghiệm cho chức năng tuyến cận giáp.

Liều hydrochlorothiazid phụ thuộc tăng bài tiết kali qua nước tiểu có thể dẫn đến hạ kali máu. Tác dụng này của hydrochlorothiazid dường như ít rõ ràng hơn khi kết hợp với cilexetil candesartan. Nguy cơ hạ kali máu có thể tăng ở bệnh nhân với bệnh xơ gan, ở những bệnh nhân bị lợi tiểu nhanh, ở những bệnh nhân không uống đủ chất điện giải và ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc hormon vỏ thượng thận (ACTH).

Điều trị bằng candesartan cilexetil có thể gây tăng kali máu, đặc biệt là khi suy tim và/hoặc suy thận. Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazid và thuốc ức chế men chuyển, aliskiren, thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc muối sản phẩm thay thế hoặc các sản phẩm thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (ví dụ: heparin natri, cotrimoxazol) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Theo dõi kali nên được thực hiện.

Thiazid đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ kali máu.

10/11
C
H
M
12
1/10

Phụ nữ có thai: Không sử dụng thuốc này.

Tác dụng chuyển hóa và nội tiết:

Đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh thuốc (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì thuốc có thể làm tăng glucose huyết.

Gút: Bệnh nặng lên.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao. Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Nhạy cảm ánh sáng: Đã có báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra, nên dùng điều trị.

Những người dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm của hydrochlorothiazid có chứa sulfid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Thận trọng chung:

Ở bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ RAAS (như bệnh nhân suy tim xung huyết hoặc bệnh nhân mắc bệnh thận bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị kết hợp với các thuốc ảnh hưởng đến hệ này có thể gây ra hạ huyết áp cấp tính, nitor huyết, thiếu niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Nguy cơ của các tác động tương tự không thể được loại trừ bằng thuốc kháng thụ thể angiotensin II. Như bất kỳ thuốc hạ huyết áp khác, việc hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân mắc bệnh tim hoặc bệnh mạch máu não dẫn đến thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tác dụng hạ huyết áp của candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazid có thể tăng lên khi kết hợp với các thuốc có tác dụng hạ huyết áp khác.

Thuốc có chứa lactose nên cần thận trọng với bệnh nhân có vấn đề dung nạp galactose di truyền (hiếm gặp), thiếu hụt men *Lapp-lactase* hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không nên dùng thuốc khi bắt đầu đang mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị được cho là cần thiết, bệnh nhân có dự định mang thai nên sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế (đã có dữ liệu an toàn trên phụ nữ mang thai). Khi đã mang thai, ngừng sử dụng thuốc kháng thụ thể angiotensin II ngay và nên bắt đầu điều trị thay thế thích hợp.

Ở phụ nữ sau dậy thì, khả năng mang thai nên được đánh giá thường xuyên. Nên có những khuyến cáo và hành động thích hợp để ngăn nguy cơ phơi nhiễm thuốc trong quá trình mang thai.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú: Không sử dụng thuốc này.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có thể xảy ra chóng mặt, mệt mỏi trong khi điều trị, nên cần thận trọng với những đối tượng này.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Candesartan cilexetil:

Sử dụng kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali, thực phẩm chức năng chứa kali, hợp chất muối của kali, và các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali (như heparin). Kiểm soát nồng độ kali nên được tiến hành một cách thích hợp.

Nồng độ lithi huyết thanh tăng thuận nghịch và độc tính của nó đã được báo cáo khi sử dụng candesartan với thuốc ức chế men chuyển. Tác động tương tự cũng xảy ra với các

thuốc kháng thụ thể angiotensin II. Không nên sử dụng candesartan cùng với lithi. Nếu sự kết hợp này đã được chứng minh là cần thiết thì cần kiểm soát cẩn thận nồng độ lithi trong máu.

Khi sử dụng thuốc kháng thụ thể angiotensin II đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như ức chế chọn lọc trên COX-2, acid acetylsalicylic (> 3g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp có thể giảm đi.

Như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng kết hợp thuốc kháng thụ thể angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn tới tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm nguy cơ suy thận cấp, tăng kali máu, đặc biệt là bệnh nhân đã có chức năng thận kém. Thận trọng khi sử dụng kết hợp này, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân nên được cân bằng nước và kiểm soát chức năng thận sau giai đoạn đầu điều trị kết hợp, và kiểm soát định kỳ về sau.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ RAAS thông qua phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp quá mức, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng đơn độc thuốc ảnh hưởng lên hệ RAAS.

Hydrochlorothiazid:

Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid: Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm năng hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực tụt huyết áp.

Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Hạ kali máu do lợi tiểu và hạ kali máu dẫn đến tiềm năng tác dụng gây độc cho tim của glycoside digitalis và thuốc chống loạn nhịp tim. Cần theo dõi định kỳ kali.

Amin tăng huyết áp: Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngừng sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D.

Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.

Hydrochlorothiazid và thiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid và sotalolol.

Alopurinol, tetracyclin: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid.

Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh do giảm bài tiết. Nếu phải bổ sung calci hoặc bổ sung vitamin D, cần theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và liều điều chỉnh cho phù hợp.

Tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxid có thể được tăng cường bởi thiazid.

Các thuốc chống cholinergic (ví dụ: atropin, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thiazid.

Thiazid có thể tăng các rủi ro của bất lợi gây ra bởi amantadin.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết qua thận của các sản phẩm thuốc gây độc tế bào (ví dụ: cyclophosphamid, methotrexat) và tăng cường tác dụng ức chế tủy.

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp đặc biệt là liều cao thuốc cản quang iod.

Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và bệnh gút biến chứng.

Đồng thời điều trị bằng baclofen, amifostin, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc an thần có thể dẫn đến tăng cường tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp.

Tương kỵ: Do chưa có nghiên cứu đầy đủ về tương kỵ của thuốc, nên không trộn thuốc dùng với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Candesartan cilexetil:

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp.

Thận: Suy thận.

Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32 mg/ngày.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ngày, liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp), đồng thời giảm thiểu các ADR. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, $1/1.000 < ADR < 1/100$

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ maggesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Candesartan không thể loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo. Lượng hydroclorothiazid được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo chưa được biết.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng huyết áp. Dạng kết hợp candesartan cilexetil (thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) và hydrochlorothiazid (thuốc lợi tiểu thiazid).

Mã ATC: C09DA06

Candesartan cilexetil

Là một tiền thuốc (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và cạnh tranh với angiotensin II trên thụ thể AT₁ ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzyme ACE (angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến enzyme ACE, bradykinin hoặc chất P. Trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh candesartan và các thuốc ức chế men chuyển, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Phong bế thụ thể AT₁ của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.

Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16mg không thấy tác động đến glucose - huyết hoặc lipid - huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì).

Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA (Hội tim New York) do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết Cl⁻ và không làm thay đổi đáng kể pH nước

tiêu. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na^+ . Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

15. Đặc tính dược động học:

Sử dụng phối hợp candesartan cilexetil và hydrochlorothiazid không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của một trong hai sản phẩm thuốc.

Candesartan cilexetil:

- **Hấp thu:** Sau khi uống, candesartan cilexetil chuyển thành dạng có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan viên nén là khoảng 14%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh sau 3-4 giờ uống thuốc. Nồng độ candesartan tăng tuyến tính theo liều trong dài liệu điều trị. Không có sự khác biệt về dược động học của thuốc ở hai giới. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- **Phân bố:** Candesartan gắn tỷ lệ cao với protein huyết tương (trên 99%). Thể tích phân bố của candesartan là 0,11 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua nhau thai và phân bố vào thai.

- **Chuyển hóa:** Candesartan bị chuyển hóa một lượng nhỏ qua gan (CYP2C9). Nghiên cứu tương tác cho thấy thuốc không bị ảnh hưởng bởi CYP2C9 và CYP3A4. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu *in vitro*, không có tương tác *in vivo* với thuốc mà chuyển hóa của nó phụ thuộc vào cytochrome P450 isoenzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 hoặc CYP3A4.

- **Thải trừ:** Candesartan thải trừ chủ yếu ở dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và mật. Thời gian bán thải của thuốc là khoảng 9 giờ. Không có tích lũy sau khi sử dụng nhiều liều. Độ thanh thải huyết tương toàn phần của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, với độ thanh thải ở thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Thải trừ thuốc ở thận theo cả hai cơ chế là lọc cầu thận và bài xuất tích cực ở ống thận. Sau khi sử dụng candesartan cilexetil đánh dấu bằng ^{14}C , khoảng 26% liều được thải trừ dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và 7% ở dạng bất hoạt, trong khi khoảng 56% liều ở dạng còn hoạt tính và 10% ở dạng bất hoạt phát hiện trong phân.

Hydrochlorothiazid:

- **Hấp thu:** Hydrochlorothiazid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa với khả dụng sinh học tuyệt đối khoảng 70 %. Uống đồng thời thực phẩm làm tăng sự hấp thụ khoảng 15 %. Sinh khả dụng có thể giảm ở bệnh nhân suy tim và phù nề rõ rệt.

- **Phân bố:** Hydrochlorothiazid được gắn kết 60 % với protein trong huyết tương và thể tích phân bố là 0,8 l/kg.

- **Chuyển hóa – Thải trừ:** Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa trong cơ thể người và được đào thải gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 70 % liều uống được đào thải ở dạng không đổi trong vòng 48 giờ. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid là khoảng 8 giờ. Khoảng 70% liều uống được loại bỏ trong nước tiểu trong 48 giờ. Thời gian bán hủy của hydrochlorothiazid không thay đổi (khoảng 8 giờ) sau

Điện thoại: 024.36740019 Số fax: 024.36740054