

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Captopril STELLA 25 mg

- Tên thuốc**
Captopril STELLA 25 mg
- Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Thành phần công thức thuốc**
Thành phần hoạt chất:
Captopril..... 25 mg
Thành phần tá dược:
Lactose monohydrat, tinh bột tiền hồ hóa, microcrystallin cellulose, acid stearic.
- Dạng bào chế**
Viên nén.
Viên nén tròn, hình hoa, màu trắng, hai mặt bằng có khắc vạch chữ thập.
Viên có thể bẻ đôi.

5. Chỉ định
Tăng huyết áp
Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, nên dùng thuốc này khi liệu pháp chuẩn không hiệu quả hoặc không phù hợp.

Suy tim sung huyết
Captopril được chỉ định để điều trị suy tim sung huyết. Nên dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, khi cần phối hợp với digitalis và thuốc chẹn beta.

Ở những bệnh nhân dùng liều trên 100 mg/ngày có thêm hoặc giảm một thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy tim sung huyết nặng nên dùng captopril dưới sự giám sát của bác sĩ.

Nhồi máu cơ tim
+ **Điều trị ngắn hạn (4 tuần):** Captopril được chỉ định ở bệnh nhân đã ổn định lâm sàng trong vòng 24 giờ đầu của cơn nhồi máu.
+ **Phòng ngừa lâu dài suy tim có triệu chứng:** Captopril được chỉ định ở những bệnh nhân ổn định lâm sàng bị rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng (phân suất tống máu $\leq 40\%$) sau nhồi máu cơ tim để cải thiện sự sống còn, làm chậm sự khởi phát suy tim có triệu chứng, giảm nguy cơ nhập viện do suy tim, giảm nhồi máu cơ tim tái phát và thủ thuật tái thông mạch vành.
Trước khi bắt đầu điều trị, nên xác định chức năng tim bằng phương pháp xạ tâm thất kỹ hoặc siêu âm tim.

Bệnh thận do đái tháo đường typ I
Captopril được chỉ định trong bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin để điều trị bệnh thận do đái tháo đường với protein niệu cao (albumin niệu vi lượng > 30 mg/ngày). Captopril có thể ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh thận và giảm các biến cố lâm sàng liên quan như thủng loét, ghép thận và tử vong.
Captopril có thể dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

6. Cách dùng, liều dùng
Cách dùng
Captopril STELLA 25 mg được dùng bằng đường uống. Liều được điều chỉnh theo hồ sơ và đáp ứng huyết áp của từng bệnh nhân. Liều khuyến cáo tối đa hàng ngày là 150 mg. Có thể uống Captopril STELLA 25 mg trước, trong và sau bữa ăn.

Liều dùng
Người lớn
Tăng huyết áp: Nên điều trị với captopril ở liều nhất thấp có hiệu quả được điều chỉnh theo nhu cầu của từng bệnh nhân.
Liều khởi đầu khuyến cáo là 25 – 50 mg/ngày, chia 2 lần. Nếu cần, có thể tăng liều từng bước với khoảng cách ít nhất 2 tuần, đến 100 – 150 mg/ngày chia 2 lần để đạt được huyết áp mục tiêu. Captopril có thể dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Chế độ liều 1 lần/ngày có thể thích hợp khi dùng đồng thời với thuốc chống tăng huyết áp như thuốc lợi tiểu thiazid.
Ở những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (giảm thể tích máu, tăng huyết áp mạch máu thận, mất bù tim) nên bắt đầu với một liều duy nhất 6,25 mg hoặc 12,5 mg. Giám sát y tế chặt chẽ khi bắt đầu điều trị. Những liều này sau đó được dùng với tần suất 2 lần/ngày. Liều có thể tăng dần đến 50 mg/ngày x 1 lần hoặc chia 2 lần và nếu cần tăng đến 100 mg/ngày x 1 lần hoặc chia 2 lần.

Suy tim sung huyết: Phải giám sát y tế chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với captopril. Liều khởi đầu thông thường là 6,25 – 12,5 mg x 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Tiến hành điều chỉnh đến liều duy trì (75 – 150 mg/ngày) dựa trên đáp ứng, tình trạng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân đến tối đa 150 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nên tăng liều từng bước với khoảng cách ít nhất 2 tuần để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân.

Nhồi máu cơ tim:
+ **Điều trị ngắn hạn:** Điều trị bằng captopril nên được bắt đầu ở bệnh viện càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng ở những bệnh nhân có huyết động ổn định. Nên uống liều thử nghiệm 6,25 mg, sau 2 giờ uống một liều 12,5 mg và sau 12 giờ uống một liều 25 mg. Từ ngày hôm sau, dùng liều captopril 100 mg/ngày, chia 2 lần/ngày trong 4 tuần nếu không có các tác dụng bất lợi về huyết động. Vào cuối đợt điều trị 4 tuần, nên đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân trước khi quyết định điều trị cho giai đoạn sau nhồi máu cơ tim.
+ **Điều trị lâu dài:** Nếu không bắt đầu điều trị với captopril được trong vòng 24 giờ đầu của giai đoạn nhồi máu cơ tim cấp thì việc điều trị sẽ được khuyến khích vào khoảng thời gian từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 16 sau nhồi máu một khi đã có được các điều kiện điều trị cần thiết (huyết động ổn định và kiểm soát chứng triệu máu cục bộ tồn lưu sau nhồi máu cơ tim). Nên bắt đầu điều trị ở bệnh viện dưới sự giám sát nghiêm ngặt (đặc biệt về huyết áp) cho đến khi đạt đến liều 75 mg. Liều khởi đầu phải thấp, đặc biệt nếu bệnh nhân có huyết áp bình thường hoặc thấp khi bắt đầu điều trị. Nên bắt đầu điều trị với liều 6,25 mg, tiếp theo là liều 12,5 mg x 3 lần/ngày trong 2 ngày và sau đó là 25 mg x 3 lần/ngày nếu không có các tác dụng bất lợi về huyết động. Liều khuyến cáo để bảo vệ tim mạch hiệu quả trong thời gian điều trị dài hạn là 75 – 150 mg/ngày chia 2 hoặc 3 lần. Trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng như trong suy tim, liều của thuốc lợi tiểu và/hoặc các thuốc giãn mạch khác dùng đồng thời có thể giảm để đạt đến trạng thái ổn định liều captopril. Trường hợp cần thiết, nên điều chỉnh liều captopril cho phù hợp với các phản ứng lâm sàng của bệnh nhân. Captopril có thể sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị khác trong giai đoạn nhồi máu cơ tim như các thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và acid acetylsalicylic.

Bệnh thận do đái tháo đường typ I: Liều khuyến cáo là 75 – 100 mg/ngày chia làm nhiều lần. Captopril có thể sử dụng kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, các thuốc tác động lên thần kinh trung ương hoặc các thuốc làm giãn mạch nếu huyết áp giảm không hiệu quả khi dùng captopril riêng lẻ.
Bệnh nhân suy thận
Vì captopril được bài tiết chủ yếu qua thận, nên giảm liều hoặc tăng khoảng cách liều ở bệnh nhân suy chức năng thận. Khi cần kết hợp với liệu pháp thuốc lợi tiểu cho bệnh nhân suy thận nặng, thuốc lợi tiểu quai (như furosemid) được ưu tiên lựa chọn hơn so với thuốc lợi tiểu thiazid.
Ở bệnh nhân suy chức năng thận, liều dùng hàng ngày sau đây được khuyến cáo để tránh tích lũy captopril:

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Liều bắt đầu hàng ngày (mg)	Liều tối đa hàng ngày (mg)
> 40	25 – 50	150
21 – 40	12,5	100
10 – 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Người cao tuổi
Cũng như những thuốc chống tăng huyết áp khác, cần cân nhắc liều pháp bắt đầu với liều khởi đầu thấp (6,25 mg x 2 lần/ngày) ở những bệnh nhân cao tuổi có thể có chức năng thận giảm và rối loạn chức năng các cơ quan khác.
Nên điều chỉnh liều theo đáp ứng về huyết áp và giữ ở mức liều thấp nhất đạt được kiểm soát hiệu quả.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Tính hiệu quả và an toàn của captopril chưa được thiết lập đầy đủ. Sử dụng captopril cho trẻ em và trẻ vị thành niên nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ cân nặng > 20 kg: Liều khởi đầu là 0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể. Nói chung, captopril được dùng 3 lần/ngày ở trẻ em, nhưng liều và khoảng cách liều nên được điều chỉnh riêng theo đáp ứng của bệnh nhân.

7. Chống chỉ định

Mẫn cảm với captopril và các thuốc ức chế ACE khác hoặc bất kỳ tá dược nào.

Tiền sử phù mạch có liên quan đến dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Phù mạch di truyền hoặc tự phát.

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

Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên.

Hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn nặng.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Điều trị kết hợp với thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận mức độ vừa và nặng (mức lọc cầu thận nhỏ hơn 60 ml/phút/1,73 m²).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hạ huyết áp: Hạ huyết áp hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Hạ huyết áp triệu chứng dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp bị giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc giảm natri huyết do dùng liều pháp lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy, nôn hoặc thấm tã máu. Nên hiệu chỉnh tình trạng giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc giảm natri huyết trước khi dùng thuốc ức chế ACE và cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn. Những bệnh nhân suy tim có nguy cơ bị hạ huyết áp cao hơn và khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn khi bắt đầu điều trị với thuốc ức chế ACE. Nên dùng thận trọng khi tăng liều captopril hoặc thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân suy tim. Như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, huyết áp giảm quá mức ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hay đột quỵ. Nếu hạ huyết áp tiến triển, đặt bệnh nhân nằm ngửa. Có thể cần phải bù dịch bằng truyền tĩnh mạch dung dịch tinh bột sinh lý.

Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận: Điều trị với các thuốc ức chế ACE cho bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thân duy nhất còn chức năng làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với sự thay đổi nhẹ về creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị ở liều thấp dưới sự giám sát chặt chẽ, điều chỉnh liều cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Suy thận: Tỷ lệ mất phải các tác dụng không mong muốn do captopril chủ yếu liên quan đến chức năng thận vì thuốc được bài tiết chủ yếu qua thận. Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin \leq 40 ml/phút), nên điều chỉnh liều khởi đầu captopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và chức năng đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu. Không nên vượt quá liều cần thiết để kiểm soát bệnh hiệu quả và nên giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Đánh giá bệnh nhân nên bao gồm đánh giá chức năng thận (theo dõi kali và creatinin) trước khi bắt đầu điều trị và khoảng cách liều thích hợp sau đó. Bệnh nhân suy thận thường không nên điều trị với captopril.

Hẹp động mạch chủ và van hai lá/bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Captopril nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị nghẽn van thất trái và dòng máu ra khỏi thất trái. Do có ít kinh nghiệm điều trị cơn tăng huyết áp cấp, nên tránh dùng captopril trong trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Phù mạch: Phù mạch ở chi, mặt, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trong những tuần đầu điều trị. Tuy nhiên, các trường hợp hiếm gặp phù mạch nặng có thể tiến triển sau thời gian điều trị kéo dài với thuốc ức chế ACE. Nên ngừng điều trị ngay. Phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tử vong. Cần điều trị cấp cứu ngay. Nên đưa bệnh nhân đến bệnh viện và theo dõi ít nhất 12 - 24 giờ và không nên xuất viện cho đến khi các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn.

Ho: Ho đã được báo cáo khi dùng các thuốc ức chế ACE. Đặc trưng là ho khan, dai dẳng và tự hết sau khi ngưng điều trị.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): Có bằng chứng cho thấy việc dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (gồm cả suy thận cấp). Do đó, phong bế kép hệ RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo. Nếu thật sự cần dùng liệu pháp phong bế kép, phải có sự giám sát của bác sĩ và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc kháng thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan: Có trường hợp rất hiếm, thuốc ức chế ACE có thể liên quan đến hội chứng khởi đầu là vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan tối cấp, đôi khi gây tử vong. Chưa biết cơ chế của hội chứng này. Nên ngưng dùng thuốc ở bệnh nhân tiến triển triệu chứng vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt khi dùng thuốc ức chế ACE và theo dõi y tế thích hợp.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết thanh đã được thấy ở bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế ACE, gồm cả captopril. Ở bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tăng kali huyết bao gồm những người suy thận, đái tháo đường, hoặc dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali; hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh (như heparin). Nếu thấy cần phải dùng đồng thời các thuốc trên, khuyến cáo theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithi: Không khuyến cáo sử dụng phối hợp lithi và captopril.

Protein niệu: Protein niệu có thể xảy ra đặc biệt ở những bệnh nhân đang suy giảm chức năng thận hoặc dùng liều khá cao các thuốc ức chế ACE. Protein niệu toàn phần $>$ 1 g/ngày được thấy ở khoảng 0,7% bệnh nhân dùng captopril. Phần lớn bệnh nhân đã có dấu hiệu bị bệnh thận trước đó hoặc dùng liều captopril khá cao (vượt quá 150 mg/ngày), hoặc cả hai. Hội chứng thận hư xảy ra ở khoảng 1/5 bệnh nhân bị protein niệu. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm bớt hoặc khỏi hẳn trong khoảng 6 tháng dù tiếp tục hoặc không tiếp tục dùng captopril. Các triệu chứng của chức năng thận như lượng nitrogen urê huyết và creatinin ít khi thay đổi ở bệnh nhân bị protein niệu. Ở những bệnh nhân có dấu hiệu bị bệnh thận trước đó nên đánh giá protein niệu (những que thử trong nước tiểu vào buổi sáng đầu tiên) trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Mặc dù đã phát hiện bệnh cầu thận màng trong các mẫu sinh thiết lấy từ một số bệnh nhân bị protein niệu, nhưng mối liên quan với captopril chưa được thiết lập.

Phản ứng dạng phản vệ trong điều trị giải mẫn cảm: Đã có báo cáo hiếm gặp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân đang điều trị giải mẫn cảm với nọc độc côn trùng cánh màng trong khi dùng thuốc ức chế ACE khác. Ở những bệnh nhân đó, có thể tránh được các phản ứng này khi tạm thời ngưng dùng thuốc ức chế ACE, nhưng sẽ tái xuất hiện khi vô tình dùng thuốc trở lại. Do đó, nên thận trọng ở bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế ACE khi đang tiến hành giải mẫn cảm như vậy.

Phản ứng dạng phản vệ trong quá trình thẩm tách với màng có tính thấm cao/ tiếp xúc màng gan tách lipoprotein: Quan sát lâm sàng gần đây đã cho thấy tỷ lệ cao phản ứng giống phản vệ trong quá trình thẩm tách máu với màng thẩm tách có tính thấm cao (như AW 69) hoặc gan tách lipoprotein ti trong thập với sự hấp thu dextran sulfat ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế ACE. Do đó, tránh dùng kết hợp. Ở những bệnh nhân này, cân nhắc sử dụng loại thẩm tách khác, màng lọc hoặc nhóm thuốc khác.

Bệnh nhân đái tháo đường: Mức glucose huyết nên được theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với thuốc đó với thuốc đái tháo đường dạng uống hoặc insulin, cụ thể là trong tháng đầu điều trị với thuốc ức chế ACE.

Giám bạch cầu trung tính/ Mất bạch cầu hạt: Giám bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, gồm cả captopril. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố gây biến chứng khác, giám bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Nên sử dụng captopril thật thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng thận trước đó, bệnh collagen mạch máu, liệu pháp ức chế miễn dịch, điều trị với allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp với các yếu tố gây biến chứng này. Một số bệnh nhân trong nhóm này tiến triển nhiễm khuẩn nặng, trong một số ít trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mạnh. Nếu dùng captopril cho những bệnh nhân này, đếm số lượng bạch cầu và phân biệt các loại bạch cầu trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị và định kỳ sau đó. Trong quá trình điều trị, cần hướng dẫn tất cả bệnh nhân báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt), khi đó cần tiến hành phân biệt các loại bạch cầu. Nên ngưng dùng captopril và các thuốc dùng đồng thời khác nếu phát hiện hoặc nghi ngờ giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính $<$ 1000/mm³). Ở hầu hết các bệnh nhân, số lượng bạch cầu trung tính nhanh chóng trở lại bình thường khi ngưng dùng captopril.

Phẫu thuật/Gây mê: Ở bệnh nhân đang thực hiện đại phẫu hoặc trong khi gây mê với các thuốc gây hạ huyết áp, captopril sẽ ức chế sự tạo thành angiotensin II do phóng thích renin bù trừ. Điều này có thể dẫn đến hạ huyết áp và có thể hiệu chỉnh bằng bù dịch.

Lactose: Captopril STELLA 25 mg có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

Sự khác nhau về chủng tộc: Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, hiệu quả hạ huyết áp của captopril ở người da đen kém hơn so với người màu da khác, có thể do tình trạng renin thấp chiếm tỉ lệ cao hơn ở quần thể người da đen tăng huyết áp.

Phụ nữ có thai: Không nên bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế ACE trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với thuốc ức chế ACE được coi là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển đổi sang liệu pháp chống tăng huyết áp thay thế đã được chứng minh an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, nên ngưng điều trị các thuốc ức chế ACE ngay và bắt đầu liệu pháp thay thế nếu cần.

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

Phụ nữ có thai

Sử dụng captopril hoặc các chất ức chế ACE khác trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể dẫn đến thương tổn cho thai nhi và trẻ sơ sinh gồm hạ huyết áp, giảm sản sơ sinh, vô niệu, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong. Ít nước ối có thể do giảm chức năng thận thai nhi. Chăm phát triển thai, đẻ non và còn ống động mạch đã xảy ra. Vì vậy không bao giờ được dùng captopril trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Captopril bài tiết vào sữa mẹ, gây nhiều tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ; vì vậy không được dùng captopril và các chất ức chế ACE khác đối với người cho con bú.

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

Như thuốc hạ huyết áp khác, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể giảm khi bắt đầu điều trị hoặc khi thay đổi liều lượng và khi dùng đồng thời với rượu; nhưng những ảnh hưởng này phụ thuộc vào sự nhạy cảm của từng cá nhân.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Thuốc lợi tiểu (thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai): Việc điều trị trước đó với các thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với captopril. Tác dụng hạ huyết áp có thể giảm khi ngưng dùng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích tuần hoàn, bổ sung muối hoặc bắt đầu điều trị với captopril ở liều thấp. Tuy nhiên, không có tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong các nghiên cứu chuyên biệt với hydrochlorothiazid hoặc furosemid.

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chế phẩm bổ sung kali: Các thuốc ức chế ACE làm giảm tình trạng mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali (triamteren, amilorid và spironolacton), các chất thay thế muối chứa kali hoặc chế phẩm bổ sung kali có thể gây tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu chỉ định dùng đồng thời các thuốc này do hạ kali huyết rõ rệt, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Captopril an toàn khi dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác (như thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh calci tác dụng kéo dài). Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril. Nên dùng thận trọng khi điều trị với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác (như minoxidil).

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp: Captopril có thể dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở các liều dùng cho bệnh lý tim mạch), thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và/hoặc nitrat ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim.

Lithi: Tăng nồng độ lithi trong huyết thanh và tăng độc tính có hồi phục khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế ACE. Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithi và làm tăng thêm nguy cơ gia tăng độc tính của lithi khi dùng với các thuốc ức chế ACE. Không khuyến cáo dùng captopril với lithi, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp nên theo dõi thận trọng nồng độ lithi trong huyết thanh.

Các thuốc chống viêm không steroid: Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) (như indomethacin, ibuprofen) và các thuốc ức chế ACE gây tác động cộng hợp lên sự gia tăng nồng độ kali huyết thanh trong khi chức năng thận có thể bị giảm. Các tác động này thường có thể hồi phục. Trong một số hiếm trường hợp, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm như người cao tuổi hoặc người bị mất nước. Dùng lâu dài NSAIDs có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE.

Clonidin: Tác dụng chống tăng huyết áp của captopril có thể bị chậm trễ khi bệnh nhân điều trị với clonidin chuyển sang dùng captopril.

Allopurinol, procainamid, các thuốc kim hãm tế bào hoặc ức chế miễn dịch: Dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE có thể dẫn đến tăng nguy cơ giảm bạch cầu, đặc biệt khi dùng thuốc ức chế ACE ở mức liều cao hơn so với liều khuyến cáo hiện hành.

Probenecid: Độ thanh thải thận của captopril giảm khi có sự hiện diện của probenecid.

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng/ thuốc chống loạn thần: Thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc chống loạn thần. Hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra.

Các thuốc cường giao cảm: Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE, nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Thuốc chống đái tháo đường: Các nghiên cứu dược lý cho thấy các thuốc ức chế ACE, gồm cả captopril, có thể làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của insulin và thuốc chống đái tháo đường dạng uống như sulphonylurê ở bệnh nhân đái tháo đường. Tương tác này rất hiếm khi xảy ra, có thể cần giảm liều thuốc chống đái tháo đường khi điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE.

Hóa học lâm sàng: Captopril có thể gây phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm acetone trong nước tiểu.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế ACE, thuốc kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan với tần suất cao hơn của các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng đơn độc thuốc tác động lên hệ RAAS.

Tương kỵ của thuốc

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Sử dụng gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000)

Máu và bạch huyết

Rất hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, đặc biệt ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận, thiếu máu (bao gồm thiếu máu bất sản và tan huyết), giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng tế bào ưa eosin, bệnh tự miễn và/hoặc xét nghiệm định lượng kháng thể kháng nhân dương tính (ANA).

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Hiếm gặp: Chấn ăn.

Rất hiếm gặp: Tăng kali huyết và hạ glucose huyết.

Tâm thần

Thường gặp: Rối loạn giấc ngủ.

Rất hiếm gặp: Lú lẫn, trầm cảm.

Thần kinh

Thường gặp: Suy giảm vị giác có thể hồi phục và tự giới hạn, hoa mắt.

Hiếm gặp: Dị cảm, đau đầu và ngủ lơ mơ.

Rất hiếm gặp: Tai biến mạch máu não, bao gồm đột quỵ và ngất.

Mắt

Rất hiếm gặp: Nhìn mờ.

Tim

Ít gặp: Nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp nhanh, đau thắt ngực, đánh trống ngực.

Rất hiếm gặp: Ngưng tim, sốc tim.

Mạch máu

Ít gặp: Hạ huyết áp, hội chứng Raynaud, đỏ bừng, xanh xao.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Khô, ho do kích ứng (ho khan) và khó thở.

Rất hiếm gặp: Co thắt phế quản, viêm mũi, viêm phế nang do dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, mất vị giác (thường hồi phục khi ngưng điều trị), đau bụng, khô miệng, tiêu chảy hoặc táo bón và kích ứng dạ dày.

Hiếm gặp: Giảm cân và ăn không ngon, viêm miệng, viêm loét miệng, loét miệng.

Rất hiếm gặp: Viêm lưỡi, loét đường tiêu hóa, và viêm tụy.

Gan mật

Rất hiếm gặp: Tăng enzym gan và bilirubin, chức năng gan suy giảm và ứ mật (gồm cả vàng da), viêm gan gồm cả hoại tử gan.

Da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa có hoặc không có phát ban, phát ban, và rụng tóc.

Rất hiếm gặp: Mày dầy, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, nhạy cảm với ánh sáng, chứng đỏ da, phản ứng dạng pemphigus và viêm da tróc vảy.

Cơ xương, mô liên kết và xương

Rất hiếm gặp: Đau cơ, đau khớp.

Thận và tiết niệu

Hiếm gặp: Rối loạn chức năng thận bao gồm suy thận, đa niệu, thiếu niệu, đi tiểu nhiều lần.

Rất hiếm gặp: Hội chứng thận hư.

Hệ thống sinh sản và vú

Rất hiếm gặp: Bất lực, vú to ở nam giới.

Toàn thân

Ít gặp: Đau ngực, mệt mỏi, khó chịu.

Rất hiếm gặp: Sốt.

Những nghiên cứu liên quan

Rất hiếm gặp: Protein niệu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng kali huyết thanh, giảm natri huyết thanh, tăng nitrogen ure huyết, tăng creatinin và tăng bilirubin huyết thanh, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, xét nghiệm định lượng kháng thể kháng nhân dương tính (ANA), tăng tốc độ lắng máu (ESR).

13. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Sốt, nhức đầu, hạ huyết áp.

Xử trí

Điều trị phù mạch ảnh hưởng đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, bao gồm các biện pháp sau:

Ngừng dùng captopril và cho người bệnh nhập viện, tiêm adrenalin dưới da; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydroclorid; tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để duy trì huyết áp; có thể loại bỏ captopril bằng thẩm tách máu.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, thuốc ức chế ACE, đơn chất.

Mã ATC: C09AA01.

Captopril là một chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, dùng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc liên quan đến ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin I là một decapeptid không có hoạt tính. Nhờ sự xúc tác của enzym chuyển dạng (ACE), angiotensin I chuyển thành angiotensin II có tác dụng co mạch rất mạnh. Angiotensin II kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron, có tác dụng giữ natri và nước.

Tác dụng tới hệ thống renin-angiotensin-aldosteron:

Captopril ngăn angiotensin I chuyển thành angiotensin II bằng cách ức chế cạnh tranh ACE.

Ức chế ACE làm giảm nồng độ angiotensin II và làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương.

Giảm angiotensin II làm giảm co mạch, giảm tiết aldosteron nên tăng thải natri và nước đồng thời giữ lại một lượng nhỏ kali. Tuy nhiên, ở một số người bệnh nồng độ aldosteron trong huyết tương không giảm trong khi điều trị thuốc ức chế ACE với liều thông thường và có thể trở lại mức trước khi điều trị, khi điều trị lâu dài. Hoạt tính renin tăng trong huyết tương có thể do thận không bị ức chế giải phóng renin ngược và/hoặc do kích thích cơ chế phản xạ thông qua thụ thể áp lực (do huyết áp giảm). Captopril có tác dụng làm giảm huyết áp ở người bệnh có nồng độ renin cao hoặc bình thường hoặc thấp. Captopril còn có tác dụng làm giảm huyết áp tại chỗ trên thành mạch. Tác dụng làm giảm huyết áp của captopril kéo dài hơn ức chế ACE ở trong máu, nhưng chưa biết ACE có bị ức chế kéo dài hơn ở nội mô mạch so với trong máu không.

Tác dụng đến catecholamin:

Captopril không ảnh hưởng đến nồng độ norepinephrin tuần hoàn trong huyết tương và cũng không ức chế tăng nồng độ norepinephrin trong huyết tương do phản xạ tư thế. Tuy vậy, do ức chế hình thành angiotensin II, captopril có thể tác động đến giải phóng và tái hấp thu norepinephrin ở các dây thần kinh noradrenergic và/hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các thuốc làm tăng huyết áp.

Do ACE có thể giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch, nên ức chế ACE do captopril có thể làm bradykinin tích lũy trong huyết tương hoặc trong mô và làm giãn mạch.

Tác dụng đến tim mạch:

Ở người tăng huyết áp, captopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản động mạch ngoại vi, không làm tăng hoặc có tăng tần số tim, thể tích tâm thu, hiệu suất tim. Các tác dụng này không phụ thuộc vào huyết áp hoặc hiệu suất tim trước khi điều trị. Thuốc làm giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Huyết áp tâm thu và tâm trương thường giảm khoảng 15 - 25% (ở thể đứng cũng như nằm). Hạ huyết áp thể đứng và tim đập nhanh ít xảy ra nhưng phổ biến hơn ở người thiếu muối hoặc giảm khối lượng tuần hoàn. Sau khi uống một liều duy nhất, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện ngay sau 15 phút, đạt tối đa 1 - 1,5 giờ sau khi uống. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng: 6 - 12 giờ. Ở những người đáp ứng với thuốc, huyết áp trở lại bình thường khoảng 15 ngày tới 1 tháng điều trị và duy trì. Nhưng điều trị không làm huyết áp tăng trở lại đột ngột. Thuốc làm tăng tính co giãn của động mạch, tăng lưu lượng máu qua thận mà không làm giảm nhiều lưu lượng lọc cầu thận và làm giảm phi đại thất trái.

Ở người suy tim sung huyết, captopril làm giảm nhiều sức cản hệ mạch ngoại biên và huyết áp (hậu gánh) áp lực động mạch phổi bất (tiền gánh) và sức cản động mạch phổi, làm tăng hiệu suất tim và làm tăng thời gian dung nạp gắng sức. Các tác dụng về huyết động và lâm sàng xuất hiện sau liều đầu tiên và kéo dài trong suốt thời gian điều trị.

Tác dụng đối với thận:

Lưu lượng máu qua thận có thể tăng nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi trong khi điều trị. Đôi khi nitor ure máu và nồng độ creatinin trong huyết tương tăng, thường thấy ở người bệnh có tổn thương thận từ trước, hoặc đang điều trị phối hợp với một thuốc lợi tiểu hoặc bị suy tim sung huyết. Hệ số thanh thải creatinin thay đổi khi áp lực tưới máu thận < 70 mmHg, nhưng không thay đổi nhiều nếu áp lực tưới máu thận > 70 mmHg.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Ở người khỏe mạnh hoặc tăng huyết áp, khi uống một liều captopril lúc đói, khoảng 60 - 75% liều được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm hấp thu chậm tới 25 - 40% nhưng không ảnh hưởng tới tác dụng. Sau khi uống một liều đơn 100 mg captopril lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong máu là 800 nanogram/ml, đạt được trong vòng 1 giờ.

Phân bố

Nghiên cứu trên động vật cho thấy captopril phân bố vào hầu hết các mô cơ thể, ngoại trừ hệ thần kinh trung ương. Captopril qua nhau thai và vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 1% nồng độ thuốc trong máu mẹ. Khoảng 25 - 30% captopril gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Thải trừ

Thời gian bán thải captopril không chuyển hóa dưới 2 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải của captopril cùng chất chuyển hóa tương quan với thanh thải creatinin và tăng tới khoảng 20 - 40 giờ ở người bệnh có thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút và tới 6,5 ngày ở người bệnh vô niệu.

Khoảng một nửa liều thuốc hấp thu được chuyển hóa nhanh, chủ yếu thành captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Thuốc có thể chuyển hóa mạnh hơn ở người có chức năng thận bị tổn thương so với người có chức năng thận bình thường.

Captopril và chất chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu. Thận bài tiết captopril không chuyển hóa chủ yếu qua ống thận. Ở người có chức năng thận bình thường, trên 95% liều hấp thu được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; khoảng 40 - 50% thuốc bài tiết vào nước tiểu là captopril không chuyển hóa và số còn lại chủ yếu là captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Ở người khỏe mạnh, khoảng 20% liều đơn captopril đã tìm thấy trong phân trong 5 ngày, là thuốc không chuyển hóa.

Captopril có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

16. Quy cách đóng gói

Ví 10 viên. Hộp 10 ví.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

USP.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc