R_x

DOROVER® PLUS

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén chứa:
Thành phần dược chất: Perindopril tert-butylamin 4 mg/Indapamid 1,25 mg.
Thành phần tá dược: Lactose khan, Microcrystallin cellulose PH102, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid A200.
DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.
Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén, hình chữ nhật thuôn, màu trắng, hai mặt lồi, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:
Điều trị tăng huyết áp. Không nên dùng dạng kết hợp cho điều trị ban đầu.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:
Liều dùng:
Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.
- **Bệnh nhân cao tuổi:** Suy thận thường xảy ra ở người cao tuổi. Vì vậy cần thận trọng khi kê đơn thuốc có chứa perindopril cho những bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp.

Liều dùng hàng ngày ở bệnh nhân cao tuổi nên bắt đầu với liều thấp hoặc thuốc chỉ có một thành phần và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt giai đoạn đầu điều trị.
Cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân cao tuổi bị suy tim sung huyết có suy thận và/hoặc suy gan (xem mục thận trọng khi dùng thuốc).
- **Bệnh nhân suy thận:** Chống chỉ định trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).

Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30 - 60 ml/phút), liều tối đa nên ở liều thấp thuốc chỉ có một thành phần.
Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút, không yêu cầu điều chỉnh liều.
Cần theo dõi thường xuyên định kỳ creatinin và kali.
- **Bệnh nhân suy gan:** Chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan nặng.

Ở những bệnh nhân bị suy gan vừa, không cần điều chỉnh liều.
Cách dùng: Dùng uống, uống 1 viên/lần/ngày, tốt nhất vào buổi sáng.
Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
*** Liên quan đến DOROVER PLUS:**
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).
- Do thiếu các dữ liệu trong điều trị, không nên sử dụng DOROVER PLUS ở:
+ Bệnh nhân suy tim mất bù nặng không được điều trị.
+ Bệnh nhân thẩm phân máu.

*** Liên quan đến perindopril:**
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với perindopril hoặc với thuốc ức chế ACE.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên hoặc 1 bên.
- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch do di truyền và/hoặc vô căn hoặc phù mạch do điều trị với thuốc ức chế ACE trước đó.
- Bệnh nhân thẩm phân máu dùng màng polyacrylonitril lưu lượng cao ("AN69") có khả năng bị sốc phản vệ cao nếu được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Do đó, nên tránh dùng dạng kết hợp này, sử dụng các loại thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc màng thay thế (ví dụ cuprophan hoặc polysulphon PSF).
- Kết hợp với các sản phẩm có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2).

*** Liên quan đến indapamid:**
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với indapamid hay bất cứ dẫn xuất sulphonamid nào khác.
- Bệnh nhân suy thận nặng.
- Bệnh nhân vô niệu.
- Bệnh nhân thiếu niệu nghiêm trọng và tiến triển.
- Bệnh nhân trong tình trạng hôn mê gan.
- Bệnh nhân có bệnh não gan.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân hạ kali huyết.
- Kết hợp với các thuốc không phải nhóm chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
*** Liên quan đến DOROVER PLUS:**
- Thận trọng khi sử dụng DOROVER PLUS cũng giống như khi sử dụng từng thành phần đơn độc. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng ở bệnh nhân suy thận và chú ý nguy cơ hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải. Do khả năng tăng nguy cơ phản ứng của cơ địa khi dùng kết hợp hai thuốc hạ huyết áp, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận.
- Suy thận: Nên ngưng điều trị DOROVER PLUS và có thể sử dụng lại với liều thấp hoặc với một trong hai thành phần indapamid hoặc perindopril ở những bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận. Ở những bệnh nhân này cần theo dõi thường xuyên kali và creatinin, sau hai tuần điều trị và sau mỗi hai tháng trong giai đoạn điều trị ổn định. Đã có báo cáo về suy thận ở những bệnh nhân suy tim nặng hoặc có nguy cơ suy thận bao gồm hẹp động mạch thận.
- Mất cân bằng nước và điện giải: Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng mất cân bằng nước hoặc chất điện giải; cụ thể là hạ natri huyết, hạ clorua huyết, tăng acid uric huyết, tăng kali huyết và hạ kali huyết. Cần theo dõi nồng độ urê và acid uric huyết trong khi điều trị. Hiếm gặp trường hợp bệnh gút. Có thể tăng nguy cơ tiến triển cơn gút ở những bệnh nhân tăng acid uric huyết.

Các đặc điểm lâm sàng của sự mất cân bằng điện giải bao gồm khô miệng, khát nước, suy nhược, ngủ lịm, uể oải, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiểu niệu, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn, nhịp tim nhanh và thay đổi điện tâm đồ.
- Nồng độ kali: Sự kết hợp của perindopril và indapamid không ngăn ngừa hạ kali huyết đặc biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận. Giống như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào kết hợp với thuốc lợi tiểu, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết tương.
- Không dung nạp lactose: Viên DOROVER PLUS có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về dung nạp galactose, bệnh nhân thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
- Hạ huyết áp, mất cân bằng nước và điện giải: Nguy cơ hạ huyết áp đột ngột xảy ra khi đang có sự suy giảm natri huyết, đặc biệt là ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận, cần theo dõi thường xuyên các dấu hiệu lâm sàng của sự mất cân bằng nước và điện giải mà có thể xảy ra đồng thời với tiêu chảy hoặc nôn mửa. Cần theo dõi thường xuyên các chất điện giải trong huyết tương.
- Hạ huyết áp nặng có thể cần điều trị bằng truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương: Nên ngưng điều trị DOROVER PLUS ở bệnh nhân bị hạ huyết áp thoáng qua và có thể bắt đầu dùng lại (sau khi huyết áp và thể tích máu đã tái lập ổn định) với liều thấp hoặc điều trị bằng thuốc chỉ có một thành phần.
- Lithi: Không nên điều trị kết hợp lithi với perindopril hoặc indapamid. Không nên dùng thuốc lợi tiểu chung với lithi vì làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và tăng nguy cơ ngộ độc lithi.

*** Liên quan đến perindopril:**
- Lithi: Không nên điều trị kết hợp lithi với perindopril hoặc indapamid. Không nên dùng thuốc lợi tiểu chung với lithi vì làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và tăng nguy cơ ngộ độc lithi.

*** Liên quan đến perindopril:**
- Tăng kali huyết: Do các thuốc ức chế ACE làm giảm sự hình thành angiotensin II dẫn đến giảm sản sinh aldosteron, nên có sự tăng kali huyết ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE bao gồm perindopril. Cần theo dõi nồng độ các chất điện giải trong máu (bao gồm natri, kali và urê) khi dùng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt là khi kết hợp với thuốc lợi tiểu.

Tăng kali huyết có thể gây loạn nhịp nặng, đôi khi gây tử vong. Yếu tố nguy cơ của tăng kali huyết bao gồm những bệnh nhân suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi tác (> 70 tuổi), đái tháo đường, nhiễm trùng tái diễn, đặc biệt mất nước, suy tim mất bù cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa và điều trị kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren, amilorid), bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác có liên quan với tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin, thuốc ức chế ACE khác, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, aspirin ≥ 3 g/ngày, các thuốc nhóm ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc khác, các thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin hoặc tacromilus). Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với các loại thuốc trên với các thuốc ức chế ACE. Theo dõi thường xuyên kali huyết thanh. Ở một số bệnh nhân, tình trạng hạ natri huyết và tăng kali huyết có thể cùng tồn tại.
- Suy thận: Bệnh nhân đái tháo đường: Cần theo dõi chặt chẽ chỉ số đường huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc đái tháo đường đường uống hoặc insulin.

Bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin (xu hướng tăng kali huyết tự phát) cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt giai đoạn đầu điều trị. Nên được bắt đầu điều trị với liều thấp nhất.
- Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali: Khuyến cáo không kết hợp perindopril và các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali.
- Phù mạch:
+ Không nên sử dụng thuốc ức chế ACE ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến các loại thuốc khác vì có thể có nguy cơ gia tăng phù mạch trong khi dùng thuốc ức chế ACE.
+ Phù mạch đe dọa tính mạng đã được báo cáo với hầu hết các thuốc ức chế ACE với tỷ lệ khoảng 0,1 % - 0,2 %. Nguyên nhân được cho là không tạo miễn dịch và liên quan đến hoạt tính của bradykinin tăng. Thông thường, phù mạch không gây phù nề niêm mạc da và mô dưới da.
+ Phù mạch ở mặt, chi, môi, lưỡi, niêm mạc, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE và ít gặp với perindopril. Điều này có thể xảy ra vào bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong trường hợp này nên ngưng thuốc và theo dõi cẩn thận cho đến khi phù nề biến mất.
+ Các trường hợp phù nề xảy ra với các thuốc ức chế ACE khác và chỉ sưng giới hạn ở mặt và môi sẽ tự hồi phục mà không cần điều trị mặc dù thuốc kháng histamin có ích trong việc làm giảm các triệu chứng. Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể nguy hiểm đến tính mạng thậm chí gây tử vong. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng xảy ra trong tuần đầu điều trị và tần suất xuất hiện là tương tự nhau ở cả nam và nữ hoặc ở những bệnh nhân suy tim hoặc tăng huyết áp.
+ Trường hợp phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc đường dẫn khí (đường hô hấp), cần nhanh chóng điều trị thích hợp (như tiêm adrenalin và thở oxy). Phù mạch tiến triển nên được điều trị tích cực, nếu không đáp ứng nhanh khi dùng thuốc, nên dừng phương pháp cơ học để duy trì thông khí trước khi có biến chứng phù nề nghiêm trọng.
+ Bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng thuốc, cần theo dõi cẩn thận vì hiện tượng dội ngược có thể xảy ra.
+ Phù mạch liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE có thể bùng phát chậm sau nhiều tuần hay nhiều tháng.
+ Bệnh nhân có thể có nhiều đợt phù mạch với các khoảng thời gian dài không triệu chứng. Phù mạch có thể xảy ra có hoặc không có nổi mày đay.
+ Hiếm gặp phù mạch ở ruột ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Những bệnh nhân có biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mạch ở mặt và nồng độ C-1 esterase bình thường, phù mạch được chẩn đoán bằng chụp CT vùng bụng, siêu âm hoặc trong quá trình phẫu thuật, các triệu chứng mất sau khi ngừng dùng thuốc ức chế ACE. Cần chẩn đoán phân biệt bệnh nhân phù mạch ruột do thuốc ức chế ACE với trường hợp đau bụng.
- Phản ứng phản vệ trong quá trình gạn tách LDL và thẩm phân máu: Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE trong quá trình gạn tách LDL bằng dextran sulphat hiếm khi bị sốc phản vệ đe dọa tính mạng. Có thể tránh những phản ứng này bằng cách tạm thời không điều trị với thuốc ức chế ACE trước mỗi lần thực hiện gạn tách.

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân chạy thận với màng có tính thẩm cao mà điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Cần xem xét sử dụng một loại màng thẩm phân khác hoặc một thuốc hạ huyết áp nhóm khác.
- Phản ứng phản vệ trong khi giải mẫn cảm: Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE trong khi giải mẫn cảm (như bị nọc độc của bộ cánh màng) đã xảy ra phản ứng phản vệ. Ở những bệnh nhân tương tự, có thể tránh được các phản ứng này khi tạm ngưng điều trị bằng thuốc ức chế ACE, nhưng có thể xuất hiện các phản ứng khi tình cờ sử dụng lại.
- Hạ huyết áp:
+ Thuốc ức chế ACE có thể gây hạ huyết áp. Hiếm thấy hạ huyết áp triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, nhưng có khả năng xảy ra nhiều hơn ở những bệnh nhân dùng perindopril bị giảm thể dịch/muối, ví dụ ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, lọc máu, suy thận, sau tiêu chảy nặng hoặc nôn, ăn kiêng hoặc ở những bệnh nhân tăng huyết áp phụ thuộc renin nặng.
+ Ở những bệnh nhân bị suy tim triệu chứng, có hoặc không có suy thận, đã quan sát thấy hạ huyết áp triệu chứng. Điều này có khả năng xảy ra ở những bệnh nhân suy tim nặng, bởi việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri huyết hoặc suy chức năng thận. Điều này có thể gây ngất, loạn thần kinh, thiểu niệu và/hoặc tăng dần nitơ huyết và hiếm khi bị suy thận cấp và/hoặc tử vong. Bởi vì có nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân này, điều trị nên được bắt đầu ở liều thấp dưới sự giám sát chặt chẽ và tiếp tục theo dõi trong hai tuần đầu điều trị và mỗi khi tăng liều.
+ Bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não có thể hạ huyết áp quá mức dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, nên theo dõi chặt chẽ trong hai tuần đầu điều trị và mỗi khi tăng liều. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao thì nên bắt đầu điều trị với liều thấp hoặc với thuốc chỉ có một thành phần.
+ Ở một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc thấp, có thể xảy ra giảm thêm huyết áp toàn thân với perindopril. Điều này có thể dự đoán và không phải là lý do để ngưng điều trị. Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần giảm liều hoặc ngưng điều trị.
+ Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở vị trí nằm ngửa và nếu cần, truyền dung dịch muối đẳng trương. Không chống chỉ định dùng với liều tiếp theo khi có phản ứng hạ huyết áp thoáng qua, do có thể không gây trở ngại tăng huyết áp sau khi bù dịch.
- Suy thận:
+ Sự ức chế RAAS làm thay đổi chức năng thận có thể được dự đoán ở những người nhạy cảm. Ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng mà chức năng thận có thể phụ thuộc vào hoạt động RAAS, điều trị bằng thuốc ức chế ACE có thể gây thiểu niệu và/hoặc tăng nitơ huyết và hiếm khi bị suy thận cấp tính và/hoặc tử vong.
+ Ở những bệnh nhân bị suy tim có triệu chứng, hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận hơn nữa. Suy thận cấp, thường hồi phục, đã được báo cáo trong tình trạng này.
+ Nên tránh dùng các thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hoặc nghi ngờ.
+ Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận 1 bên hay 2 bên, tăng urê nitrogen và creatinin huyết đã được quan sát thấy ở 20 % bệnh nhân. Suy thận cấp cũng có thể xảy ra. Sự tăng này thường hồi phục sau khi ngưng điều trị. Chức năng thận suy giảm ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch được ghép thận. Hẹp động mạch thận làm giảm áp suất trong tiểu động mạch cầu thận và áp lực thủy tĩnh cầu thận được duy trì bởi angiotensin II gây co thắt các tiểu động mạch đi. Khi dùng thuốc ức chế ACE, giảm áp lực các động mạch đi, áp lực lọc cầu thận giảm, và có thể dẫn đến suy thận. Các thuốc ức chế ACE có thể dẫn đến tắc huyết khối động mạch thận.
+ Nếu tăng huyết áp động mạch thận, nên bắt đầu với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và tăng liều dần một cách cẩn thận. Có sự tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận. Vì điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần vào các tác dụng không mong muốn trên, nên ngưng điều trị và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu điều trị bằng perindopril.
+ Một số bệnh nhân tăng huyết áp và không có bệnh động mạch thận có sự tăng nhẹ và thoáng qua urê nitrogen huyết và creatinin huyết thanh, đặc biệt là khi perindopril kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tuy nhiên, tăng urê nitrogen huyết và creatinin huyết thanh có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy thận từ trước hoặc do dùng các thuốc lợi tiểu. Cần giảm liều của các thuốc ức chế ACE và/hoặc ngưng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.
+ Luôn theo dõi chức năng thận. Trong trường hợp suy thận, cần điều chỉnh liều ban đầu của perindopril phù hợp với độ thanh thải creatinin của bệnh nhân. Theo dõi thường xuyên nồng độ kali và creatinin ở những bệnh nhân này. Nếu chức năng thận suy giảm sau khi điều trị với một thuốc ức chế ACE, nên sử dụng nhóm thuốc hạ áp khác thích hợp hơn. Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên và có suy giảm chức năng có thể không thấy rõ ttừ kết quả đo nồng độ urê huyết và creatinin huyết thanh.

Một số thuốc ức chế ACE có liên quan đến protein niệu (lên đến 0,7 %) và/hoặc suy giảm chức năng thận ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều đặc điểm sau: Người cao tuổi, tiền sử bệnh thận, sử dụng kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc dùng liều cao thuốc lợi tiểu khác, dự trữ tim hạn chế hoặc điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).
+ Bệnh thiếu máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân ghép thận hoặc lọc thận. Thấy rõ sự giảm nồng độ hemoglobin. Tác dụng này không phụ thuộc liều nhưng có thể liên quan với cơ chế tác động của thuốc ức chế ACE. Giảm nhẹ hemoglobin xảy ra trong vòng 1 - 6 tháng và sau đó ổn định trở lại. Có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Cần làm xét nghiệm huyết học thường xuyên khi điều trị tiếp tục.
Perindopril được thẩm tách với độ thanh thải 70 ml/phút.
- Chưa có dữ liệu về sử dụng perindopril ở bệnh nhân có cấy ghép thận.
- Suy gan: Các thuốc ức chế ACE hiếm khi gây hội chứng vàng da ứ mật và tiến triển đến hoại tử gan tối cấp và đôi khi tử vong. Chưa rõ cơ chế của hội chứng này. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE tiến triển thành bệnh vàng da hoặc tăng enzym gan đáng kể, nên ngưng thuốc ức chế ACE và theo dõi y tế thích hợp.
- Perindopril chuyển hóa thành perindoprilat chủ yếu xảy ra ở gan. Các nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan đã chỉ ra rằng các thông số động học của perindopril không thay đổi do suy gan. Trường hợp ngoại lệ sinh khả dụng tăng lên, các thông số động học của perindoprilat (bao gồm cả T_{max}) cũng không thay đổi. Sự gia tăng sinh khả dụng có thể là do ức chế sự hình thành các chất chuyển hóa perindopril khác hơn là thành perindoprilat. Dùng perindopril dẫn đến sự hình thành dẫn xuất dạng liên hợp glucurono của perindoprilat khi qua gan lần đầu. Các thông số động học của perindoprilat glucuronid không thay đổi do suy gan. Những thay đổi nhỏ trong động học của perindoprilat không chứng minh cho sự cần thiết phải thay đổi liều thông thường trong hầu hết các bệnh nhân suy gan.
- Yếu tố sắc tộc: Tỷ lệ các thuốc ức chế ACE gây phù mạch ở những bệnh nhân có nguồn gốc châu Phi cao hơn ở những bệnh nhân có nguồn gốc sắc tộc khác. Như các thuốc ức chế ACE khác, perindopril có thể ít hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp ở những bệnh nhân có nguồn gốc châu Phi hơn ở những bệnh nhân thuộc sắc tộc khác, có thể vì nhóm đối tượng này có tỷ lệ renin thấp hơn. Chưa thực hiện quan sát tương tự ở những bệnh nhân có nguồn gốc châu Úc.
- Suy tim/suy tim nặng (giai đoạn IV): Bệnh nhân suy tim nặng (giai đoạn IV) nên được theo dõi chặt chẽ trong suốt giai đoạn đầu của điều trị. Giảm liều khi bắt đầu điều trị. Không nên ngưng điều trị với thuốc chẹn beta ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy mạch vành. Khi bắt đầu điều trị, nên kết hợp các thuốc ức chế ACE với thuốc chẹn beta.
- Ho: Ho khan dai dẳng (không có đờm) đã được báo cáo với hầu hết các thuốc ức chế ACE. Tần suất ho đang tăng lên từ khi ho được xem là tác dụng không mong muốn đầu tiên của nhóm thuốc ức chế ACE với tỷ lệ khác nhau tùy thuộc vào loại thuốc, liều lượng và thời gian sử dụng.

Ho thường ngày hơn khi nằm xuống hoặc vào ban đêm và thường xuyên hơn ở phụ nữ (chiếm 2/3 các trường hợp được báo cáo). Bệnh nhân ho tăng phản ứng phế quản hơn so với những bệnh nhân khác. Tần suất của tác dụng không mong muốn này cao hơn ở người không hút thuốc có thể là do người hút thuốc dùng nạp cao hơn.
Ho rất có thể là do sự kích thích phản xạ ho của các kinin (bradykinin) và/hoặc các prostaglandin tích lũy bởi thuốc ức chế ACE. Khi cơn ho tăng nhiều, cần chuyển sang dùng thuốc ức chế ACE khác; tác dụng không mong muốn có thể tái phát nhưng điều này không phải là lúc nào cũng vậy. Trong trường hợp nặng có thể đối sang thuốc khác.
- Protein niệu: Dùng perindopril đơn trị liệu đôi khi liên quan với protein niệu nhẹ hoặc thoáng qua (< 1 g/24 giờ). Tuy nhiên trong phần lớn trường hợp bệnh nhân có protein niệu từ trước khi được điều trị với perindopril, protein niệu biến mất hoặc vẫn tồn tại. Các thuốc ức chế ACE có khả năng làm chậm tiến triển bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc tăng huyết áp.
- Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt/giảm tiểu cầu/thiếu máu: Đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố phức tạp khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Nên dùng perindopril hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu collagen, điều trị ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid hoặc kết hợp các yếu tố phức tạp này, đặc biệt là nếu có suy thận từ trước. Một số bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng, trong đó một vài trường hợp không đáp ứng với điều trị kháng sinh đặc hiệu. Nếu sử dụng perindopril ở những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và theo dõi bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như viêm họng, sốt).
- Phản ứng trên da: Đặc trưng bởi phát ban dát sần có mụn nhỏ ở da và đôi khi nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với thuốc ức chế ACE. Hiếm gặp và đôi khi gặp phản ứng nặng trên da (nổi ban lichen, vẩy nến, phát ban bọng nước, trứng cá đỏ, hội chứng Stevens-Johnson…). Khó đánh giá nguyên nhân của phản ứng da.

Những bệnh nhân bị phản ứng da với một thuốc ức chế ACE có thể không bị khi chuyển sang thuốc khác cùng loại nhưng đã có báo cáo về phản ứng chéo.
- Rối loạn vị giác: Đã có báo cáo về rối loạn vị giác (lên đến 12,5 %) với liều cao thuốc ức chế ACE. Tỷ lệ thực tế của rối loạn vị giác là thấp (< 0,5 %) nhưng hiếm có dữ liệu và khó giải thích. Rối loạn vị giác với các thuốc ức chế ACE đã được mô tả như mất vị giác hoặc vị kim loại trong miệng. Loạn vị giác thường xảy ra trong những tuần đầu điều trị và có thể biến mất trong vòng 1 - 3 tháng.
- Thuốc gây phóng thích renin: Tác dụng của perindopril có thể tăng khi sử dụng đồng thời các thuốc hạ huyết áp làm phóng thích renin.
- Phong bế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):
+ Thuốc ức chế RAAS làm hạ huyết áp, ngất, đột quỵ, tăng kali huyết và những thay đổi chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) đã được báo cáo ở những người nhạy cảm, đặc biệt là nếu kết hợp với thuốc có ảnh hưởng đến hệ này. Do đó không khuyến cáo phong bế kép RAAS bằng cách sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu phong bế kép RAAS được coi là cần thiết, nên thực hiện giới hạn ở một số bệnh nhân dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.
+ Không nên sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin ở những bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường.
- Phẫu thuật và gây mê: Perindopril có thể ngăn sự hình thành angiotensin II thứ cấp để bù sự phóng thích renin ở bệnh nhân có phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê bằng các tác nhân gây hạ huyết áp và làm giảm thêm huyết áp. Nên ngưng thuốc một ngày trước khi phẫu thuật. Hạ huyết áp khi phẫu thuật có thể được cải thiện bằng sự tăng thể tích dịch.
- Hẹp động mạch chủ hoặc van hai lá/cơ tim phì đại: Hiện đã có vài cơ sở lý thuyết về những bệnh nhân bị hẹp van hai lá và tắc nghẽn đường tống máu ra ở tâm thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại có thể có nguy cơ giảm tưới máu mạch vành khi điều trị bằng thuốc giãn mạch, bao gồm cả các thuốc ức chế ACE. Thuốc giãn mạch có thể có xu hướng giảm huyết áp tâm trương và vì vậy làm giảm áp lực tưới máu mạch vành mà không giảm đồng thời nhu cầu oxy của cơ tim và thường đi kèm với sự gia tăng mạch. Ý nghĩa lâm sàng của điều này là chưa rõ.
- Bệnh mạch vành ổn định: Nếu cơn đau thắt ngực không ổn định, bất kể mức độ nghiêm trọng, xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị perindopril nên cẩn thận đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều trị.

*** Liên quan tới indapamid:**
- Cân bằng nước và điện giải: Giảm thể tích máu, do sự mất nước và natri gây ra bởi thuốc lợi tiểu vào lúc bắt đầu điều trị, làm giảm lọc cầu thận. Dẫn đến sự gia tăng nồng độ urê và creatinin. Chức năng thận giảm tạm thời này là không ảnh hưởng bất lợi đến những bệnh nhân có chức năng thận bình thường nhưng có thể làm trầm trọng thêm suy thận có từ trước.
- Natri huyết: Cần kiểm tra nồng độ natri huyết trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó vì điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào cũng có thể gây hạ natri huyết, đôi khi có hậu quả rất nghiêm trọng. Sự giảm natri huyết tương ban đầu có thể không có triệu chứng. Vì vậy, cần theo dõi đều đặn và thường xuyên hơn ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân xơ gan.
- Kali huyết:
+ Sự suy giảm kali do hạ kali huyết là nguy cơ chủ yếu của thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu khác. Nguy cơ hạ kali huyết (< 3,4 mmol/L) phải được ngăn ngừa ở nhóm nguy cơ cao như ở người cao tuổi, suy dinh dưỡng và/hoặc dùng nhiều thuốc, bệnh nhân xơ gan cổ trướng và bệnh nhân bị bệnh động mạch vành và/hoặc suy tim. Ở những bệnh nhân này, hạ kali huyết làm tăng độc tính trên tim của các chế phẩm digitalis và làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. Giảm kali huyết thường gặp hơn khi kết hợp với một steroid hoặc adrenocorticoptropic (ACTH) và khi không đủ điện giải.
+ Bệnh nhân có khoảng QT kéo dài, do bẩm sinh hoặc do điều trị, cũng có nguy cơ cao như hạ kali huyết và nhịp tim chậm là yếu tố ảnh hưởng đến sự khởi đầu của chứng loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt, có nguy cơ xoắn đỉnh gây tử vong.
+ Nên đo lượng kali huyết tương trong tuần đầu điều trị. Theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết tương trong tất cả các tình trạng nêu trên.
+ Nếu phát hiện giảm kali huyết, nên có biện pháp điều trị.
- Calci huyết: Cần xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp trước khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu khác có thể làm giảm bài tiết calci niệu và làm tăng calci nhẹ và thoáng qua. Tăng calci huyết có thể do bị cường giáp trước đó nhưng không được phát hiện.
- Suy chức năng gan/bệnh não gan: Khi chức năng gan bị suy yếu, các thuốc lợi tiểu thiazid và liên quan thiazid có thể gây ra bệnh não gan. Cần thận trọng sử dụng khi điều trị bệnh nhân bị bệnh gan nặng để tránh nhiễm kiềm chuyển hóa trong các trường hợp suy giảm kali, mà có thể dẫn đến bệnh não gan. Cần ngưng điều trị bằng thuốc lợi tiểu nếu xảy ra tình trạng trên.
- Hạ huyết áp tư thế:
+ Có thể xảy ra và có thể tăng lên do rượu, thuốc an thần nhóm barbiturat, thuốc gây nghiện hoặc điều trị đồng thời với thuốc hạ huyết áp khác.
+ Khi kết hợp indapamid với các thuốc chống tăng huyết áp không lợi tiểu khác, làm tăng tác dụng trên huyết áp.
- Lupus ban đỏ: Các dẫn xuất sulphonamid đã làm trầm trọng thêm hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống. Phản ứng dị ứng da nghiêm trọng (như hội chứng Stevens-Johnson) cũng đã xảy ra nhưng ít gặp liên quan với sulphonamid. Điều này nên được cân nhắc khi sử dụng indapamid.
- Thiazid và thuốc lợi tiểu liên quan thiazid gây nhạy cảm ánh sáng. Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong khi điều trị, nên ngưng việc điều trị. Nếu tái điều trị với thuốc lợi tiểu là cần thiết, cần khuyến cáo bảo vệ các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA.
- Suy thận: Mặc dù indapamid an toàn cho bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận, nên ngưng thuốc nếu xảy ra tăng nitrogen huyết và thiểu niệu. Các nghiên cứu trên bệnh nhân mất chức năng thận, dùng indapamid đơn trị liệu trong vòng 1 tháng, thấm phân máu mạn tính không thấy có tích lũy, mặc dù thực tế là indapamid không thể thẩm tách.

Thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu liên quan chỉ có hiệu quả đầy đủ khi chức năng thận bình thường hoặc suy giảm nhẹ (nồng độ creatinin thấp hơn khoảng 25 mg/L ngĩa là khoảng 220 mmol/L ở người lớn).
- Glucose huyết: Cần theo dõi nồng độ glucose huyết ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, đặc biệt là khi có hạ kali huyết.
- DOROVER PLUS chứa indapamid có thể cho kết quả dương tính trong kiểm tra doping ở vận động viên.
- **Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản:** Hiệu quả của điều trị kết hợp trên khả năng sinh sản chưa rõ