



Chỉ định cho liều tiếp theo nếu phản ứng hạ huyết áp không qua, bệnh nhân thường có thể dùng liều tiếp theo mà không cần kho khăn gì khi khởi lượng tuần hoàn tăng kéo huyết áp tăng theo.

Trên một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc huyết áp tăng nhẹ, hạ thân huyết áp toàn thân có thể xuất hiện khi sử dụng Coversyl. Tác dụng này có thể dự đoán trước và thường không xuyên là nguyên nhân bắt buộc phải ngưng điều trị. Trong trường hợp hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngưng dùng Coversyl.

**Hợp đồng mạch chủ và van hai lá/ bệnh cơ tim phì đại**

Thông tin các thuốc ức chế enzym chuyển khác nên

thận trọng khi dùng Coversyl cho các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn động mạch ở ra từ thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

**Suy thận**

Trong trường hợp suy thận (nhiễm thải creatinin < 60 ml/phút), nên hiệu chỉnh liều khởi đầu của perindopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, sau đó tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Theo dõi thường xuyên kali và creatinin là một phần trong kế hoạch chăm sóc thường quy cho các bệnh nhân này.

Trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng, hạ huyết áp xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có hội phân đái được ghi nhận trong trường hợp này.

Trên một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một số bệnh nhân một bên được điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển, đã ghi nhận được tăng ure máu và creatinin huyết thanh thường có một phần sau khi ngừng thuốc điều trị. Điều này đặc biệt hay xảy ra trên các bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch thận, ngưng có hạ huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Trên những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và tăng liều thận trọng. Do các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố góp phần tăng ure máu ngay cơ thận, nên cần ngưng dùng các thuốc lợi tiểu và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong tuần đầu điều trị bằng Coversyl.

Mỗi số bệnh nhân tăng huyết áp trước đây không có biểu hiện bệnh lý mạch máu thận, ngưng có hạ huyết áp nặng và creatinin huyết thanh, thường bằng ure máu và creatinin huyết thanh, ngưng có hạ huyết áp nặng và tăng kali máu. Nếu bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch thận, ngưng có hạ huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Trên những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và tăng liều thận trọng. Do các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố góp phần tăng ure máu ngay cơ thận, nên cần ngưng dùng các thuốc lợi tiểu và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong tuần đầu điều trị bằng Coversyl.

**Bệnh nhân nhiễm tích máu**

Phản ứng phần vế đã được báo cáo trên những bệnh nhân nhiễm tích máu với màng lọc lọc độ cao được điều trị đồng thời với các enzyme chuyển. Trên các bệnh nhân này, nên xem xét sử dụng loại màng thấm lọc máu khác hoặc sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

**Chấp nhận**

Chưa có kinh nghiệm sử dụng khi dùng Coversyl cho bệnh nhân mới ghép thận.

**Tăng huyết áp động mạch thận.**

Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đơn bên còn chức năng thận một bên được điều trị với ức chế enzyme chuyển. Điều trị bằng các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy thận nặng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinin huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

**Quả mẫn/Phụ mẫn**

Phụ mẫn ở mắt, các dấu chỉ, mồi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo trên các thuốc ức chế enzym chuyển, bao gồm Coversyl.

Phản ứng này có thể xuất hiện bất cứ thời gian nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên kịp thời ngưng dùng Coversyl và bắt đầu quá trình theo dõi thích hợp, tiếp tục cho đến khi các triệu chứng xuất hiện thối lui hoàn toàn. Trong khoảng thời gian này, các triệu chứng sưng mắt và mồi thường tự hết mà không cần điều trị, cho dù các thuốc kháng histamin có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng.

Phụ mẫn liên quan đến chủ thanh quản có thể gây tử vong. Khi xuất hiện các triệu chứng phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở, nên điều trị cấp cứu kịp thời. Có thể sử dụng acetylnalin và/hoặc kết hợp với thông khí đường hô hấp cho bệnh nhân. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Bệnh nhân có tiền sử phụ mẫn không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển có thể tăng nguy cơ phụ mẫn khi sử dụng các thuốc ức

chế enzym chuyển.

Phụ mẫn đường tiêu hoá đã được ghi nhận là hiện tượng của bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển. Các bệnh nhân này xuất hiện triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn), trong một số trường hợp không có phù mắt xuất hiện trước và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường.

Chiẩn đoán phụ mẫn bao gồm chụp CT ổ bụng, hoặc nội soi, ngay cơ một cách cần thận trước khi bắt đầu điều trị với các ức chế NEP (như aceacadolil) trên bệnh nhân đang dùng perindopril.

**Sử dụng đồng thời các chất ức chế mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

Bệnh nhân sử dụng liều pháp đồng thời với các chất ức chế mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể bị tăng nguy cơ bị phụ (như sưng đường thở hoặc hội, có hoặc không có suy hô hấp).

**Các phản ứng phần vế trong quá trình lọc loại lipoprotein ở tăng thấp (LDL)**

Phản ứng phần vế do loại mỡ mang nhiễm khi gặp ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein ở tăng thấp bằng dextran sulphat. Có thể tránh được các phản ứng phần vế này bằng cách tạm thời ngưng dùng thuốc ức chế enzym chuyển trước một lần lọc loại.

**Các phản ứng phần vế trong quá trình giải mẫn cảm**

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong quá trình giải mẫn cảm (ví dụ mồi số đôi chân trung) đã gặp các phản ứng phần vế. Trên các bệnh nhân này, các phản ứng phần vế có thể tránh được bằng cách tạm ngưng dùng các thuốc ức chế enzym chuyển, nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện trở lại sau khi vô ý bị tái mẫn cảm.

**Suy gan**

Hiếm gặp các trường hợp các thuốc ức chế enzym chuyển liên quan đến hội chứng bất đồng bằng vàng da ở mắt và tiền tiền thành hoại tử gan lớn toả và (đôi khi) tử vong. Có thể của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzym chuyển có vàng da tiền tiền hoặc tăng enzym gan nên ngưng dùng thuốc và được theo dõi y tế phụ hợp.

**Giảm bạch cầu trung tính Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/Thiếu máu**

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển. Trên các bệnh nhân chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất hiện. Tuy nhiên trên trong khi sử dụng perindopril cho những bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, bệnh nhân điều trị suy giảm miễn dịch, đang điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc bệnh nhân có sự kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt bệnh nhân trước đây đã có tiền sử suy thận. Một số bệnh nhân trong số này đã có nhiễm trùng nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu sử dụng perindopril trên các bệnh nhân này, theo dõi nhân báo cáo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ đau họng, sốt).

**Chứng loét**

Các thuốc ức chế enzym chuyển gây phụ mẫn trên bệnh nhân da đen với tỷ lệ cao hơn trên các bệnh nhân khác.

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể kém hiệu quả hơn trên bệnh nhân da đen, có thể là do trạng thái hoạt tính nhân huyết tương thấp phổ biến hơn ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

**Ho**

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển. Ho thường đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và chấm dứt sau khi ngưng điều trị. Các thuốc ức chế enzym chuyển gây ho nên được xem như một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

**Phẫu thuật/Gây mê**

Trên bệnh nhân phải thực hiện phẫu thuật lớn hoặc gây mê bằng các thuốc có thể gây hạ huyết áp, Coversyl có thể gây ức chế tăng hợp angiotensin II thứ phát bù

trừ do giải phóng renin. Nên ngưng dùng thuốc một ngày trước phẫu thuật. Nếu xuất hiện hạ huyết áp do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng khởi lượng tuần hoàn.

**Tăng kali huyết thanh**

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế enzym chuyển, bao gồm perindopril. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (>70 tuổi), đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hoá và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, titanacetat hoặc amilorid), có thể làm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali, hoặc bệnh nhân sử dụng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole). Việc sử dụng các thuốc có muối thay thế có chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh.

**Bệnh nhân dài tháo đường**

Trên bệnh nhân dài tháo đường sử dụng các thuốc điều trị dài tháo đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu khi điều trị với các thuốc ức chế enzym chuyển.

**Lithi**

Kết hợp lithi với perindopril nói chung không được khuyến cáo.

**Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali**

Việc kết hợp perindopril với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali nơi chúng không được khuyến cáo.

**Thuốc phòng bê kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)**

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliciren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Phòng bê kép hệ renin-angiotensin-aldosterone bằng việc phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliciren do đó không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp phòng bê kép được cho là thực sự cần thiết, chỉ nên tiến hành dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.

**Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có bệnh thận do dài tháo đường.**

**Tăng aldosterone tiên phát.**

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

**Phụ nữ có thai**

Không nên bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển trong thời gian mang thai. Trừ trường hợp cần thiết phải tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển, bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp khác mà đủ liều an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai đã được thiết lập. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngưng dùng các thuốc ức chế enzym chuyển ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị thay thế bằng một thuốc khác nếu điều kiện lâm sàng cho phép.

**Tá dược**

Do sự có mặt của lactose, bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, kém dung nạp glucose – galactose, hoặc thiếu hụt Lapp lactase không nên sử dụng thuốc này.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Việc sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ và là chống chỉ định khi có thai trên 3 tháng.

Bảng chứng dịch tế học và nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu mang thai vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển là rất quan trọng, bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần chuyển sang liệu pháp thay thế đã có bằng chứng về tính an toàn để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển cần được ngưng ngay lập tức, và nếu

enzym chuyển cần được ngưng ngay lập tức, và nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển từ tháng thứ ba của quá trình mang thai được cho là gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, li dịch ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy

thần, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Trường hợp phụ nữ mang thai từ sau tháng thứ ba trở đi có sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển, khuyến cáo bệnh nhân siêu âm kiểm tra chức năng thận và kiểm tra hợp số. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển nên được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp.

**Cho con bú**

Do không có thông tin về việc sử dụng Coversyl trong giai đoạn cho con bú, Coversyl không được khuyến cáo sử dụng và nên dùng liệu pháp thay thế có đầy đủ dữ liệu hơn về tính an toàn trên phụ nữ cho con bú, đặc biệt đối với trẻ mới sinh hoặc trẻ sinh non.

**Khả năng sinh sản**

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

**ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LẠI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Coversyl không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng một số bệnh nhân có thể bị một số triệu chứng liên quan đến việc giảm huyết áp, đặc biệt khi mới điều trị hoặc khi phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Do đó, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng khi dùng thuốc.

**TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

Các dữ liệu lâm sàng cho thấy việc phòng bê kép hệ renin-angiotensin-aldosterone bằng việc phối hợp các thuốc ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliciren liên quan đến việc làm tăng liên suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng các thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone đơn lẻ.

**Các thuốc làm tăng kali máu**

Một vài thuốc hoặc liệu pháp điều trị có thể làm tăng kali máu: aliciren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc kháng viêm giảm đau không steroid, heparin, các tác nhân ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim. Sự kết hợp của các thuốc này làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu.

**Điều trị đồng thời là chống chỉ định.**

**Aliciren:**

Ở các bệnh nhân dài tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch và nguy cơ tử vong tăng.

**Điều trị ngoài có thể**

Điều trị ngoài có thể dẫn đến mất tiếp xúc với các tế bào mang điện tích âm như thiamin tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc lọc độ cao nhất định (như màng polycrylonitril) và loại bỏ lipoprotein ở tăng thấp bằng dextran sulphate độ làm tăng nguy cơ phản ứng mẫn cảm. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cần nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

**Sacubitril/Valsartan:**

Việc sử dụng đồng thời perindopril với sacubitril/Valsartan được chống chỉ định do việc phối hợp của ức chế neprilysin (NEP) và thuốc ức chế enzyme chuyển có thể làm tăng nguy cơ phụ mẫn. Sacubitril/Valsartan chỉ được bắt đầu sử dụng 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/Valsartan.

**Điều trị đồng thời không được khuyến cáo:**

**Aliciren:**

Ở các bệnh nhân không bị dài tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch, nguy cơ tử vong tăng.

Trị liệu đồng thời với các thuốc chuyển hoá thuốc ức chế thụ thể angiotensin.

**Đã có ghi nhận trên y văn, ở các bệnh nhân có tiền sử xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc ở các bệnh nhân dài tháo đường có tổn thương cơ quan đích. Khi điều trị đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có khả năng cao hơn xảy ra hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu một tác nhân tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Phòng bê kép (ví dụ, phối hợp một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc kháng thụ thể angiotensin II) nên được giới hạn trong những trường hợp tăng biệt với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.**

**Estramustine:**

Nguy cơ tăng các biến cố bất lợi như phụ mẫn trên

Co-timoxazole (timolipolipin/sulfamethoxazole):  
 Bệnh nhân sử dụng đồng thời co-timoxazole (timmeropim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: furosemide, amiloride, 1-muối kali).  
 Tăng kali máu (có nguy cơ tử vong), đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân suy thận (lúc đóng cộng hợp tăng kali máu).

Sự kết hợp perindopril với các thuốc vừa được đề cập là không được khuyến cáo. Tuy nhiên nếu vẫn chỉ định phối hợp, điều trị này cần được sử dụng thận trọng với sự theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết tương. Trong trường hợp sử dụng spironolactone ở các bệnh nhân suy tim, xin xem phần dưới đây.

**Lưu ý:**  
 Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển . Sự dùng perindopril với lithi không được khuyến cáo, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp, cần theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh. **Điều trị đồng thời yếu cầu sử chữa sắc đặc biệt:**  
 Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường máu không uống).

Các nghiên cứu dịch tễ học đưa ra gợi ý rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng hiệu quả hạ đường huyết dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này thường xuất hiện trong các tuần đầu điều trị phối hợp và trên các bệnh nhân suy thận.  
 Baclofen.  
 Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp trong trường hợp cần thiết.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali.  
 Bệnh nhân đang điều trị thuốc lợi tiểu, đặc biệt nếu có suy giảm thể tích và/hỗ trợ muối, có thể bị hạ huyết áp mạnh sau khi khởi trị với thuốc ức chế enzym chuyển. Khả năng gây hạ huyết áp có thể giảm thiểu bằng cách ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu, bù thể tích hoặc muối trước khi khởi trị với liều thấp sau đó tăng dần liều perindopril.  
 Ở các bệnh nhân tăng huyết áp đồng mạch, khi điều trị lợi tiểu trước đó gây suy giảm thể tích hoặc muối, nên ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi khởi trị với thuốc ức chế enzym chuyển, sau đó có thể sử dụng một thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc thuốc ức chế enzym chuyển với liều khởi giữ kali hoặc tiếp đó tăng dần. Ở các bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu trong điều trị suy tim sung huyết, nên khởi trị thuốc ức chế enzym chuyển lợi tiểu thấp, có thể sau khi giảm liều của các thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Tăng tất cả các tương hợp, chức năng thận (nồng độ creatinine) phải được theo dõi trong suốt những tuần đầu điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển.  
 Các thuốc lợi tiểu giữ kali (furosemide, spironolactone): Với eplerenone hoặc spironolactone ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày với liều thấp của thuốc ức chế enzym chuyển.  
 Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất lỏng máu <40%, và trước đó đã được điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển và lợi tiểu quai, có nguy cơ tăng kali máu, có thể từ vong, đặc biệt với trường hợp không tuân thủ khuyến cáo của điều trị phối hợp này.  
 Trước khi khởi trị phối hợp này, cần kiểm tra sự không có mất của tăng kali máu và suy thận. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu, và nồng độ creatinin máu một lần mỗi tuần trong tháng đầu tiên điều trị và hàng tháng sau đó.

Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) bao gồm cả aspirin với liều  $\geq 3$  gram.  
 Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển với các thuốc chống viêm phi steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể bị giảm.  
 Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển và NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân đã có giảm chức năng thận trong đó. Việc kết hợp thuốc nên được áp dụng thận trọng, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước thích hợp và nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị phối hợp, định kỳ theo dõi sau đó.

Racecadotril.  
 Các thuốc ức chế enzyme chuyển (như perindopril) được biết có thể gây ra phù. Nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với racecadotril (một loại thuốc sử dụng chống tiêu chảy cấp tính).  
 Các chất ức chế MDR1 (sitotaximus, everolimus, temsi-

rolimus)

Bệnh nhân sử dụng liệu pháp đồng thời với các chất ức chế MDR1 có thể bị tăng nguy cơ bị phù.  
**Điều trị phối hợp yếu cầu thận trong:**  
 Thuốc hạ huyết áp và thuốc giảm mạch.

Điều trị đồng thời với các tác nhân này có thể làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrate khác, hoặc các thuốc giảm mạch, có thể gây giảm thêm mức huyết áp. Glipizone, diltiazem, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)  
 Tăng nguy cơ phù mạch do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) bị giảm tác động bởi glipizone ở bệnh nhân điều trị phối hợp với ức chế enzym chuyển.

Thuốc chống viêm cấp ba vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê.  
 Sử dụng đồng thời các thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp.  
 Các thuốc giống gao cam có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển.  
 Vàng.

Các phân ứng nitritoid (trên chúng bao gồm cả đồng mồi, buôn non, non và hạ huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc vàng đồng tiêm (natri aurothiomalate) và điều trị đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển trong đó có perindopril.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

**Tóm tắt dữ liệu an toàn:**  
 Dữ liệu an toàn của perindopril hoà hợp với dữ liệu an toàn của các thuốc ức chế enzym chuyển.  
 Các tác dụng không mong muốn có tần suất phổ biến đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được quan sát với perindopril bao gồm: chóng mặt, đau đầu, dị cảm, chóng mặt, rối loạn thị giác, ù tai, hạ huyết áp ho, khô mũi, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, mất vi giác, rối loạn tiêu hoá, buôn non, ngứa, ngoài ban, chuột rút và suy nhức.  
**Bảng tổng kết các tác dụng không mong muốn**  
 Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc trong quá trình lưu hành: perindopril và được sắp xếp theo tần số giảm dần như sau:  
 Rất phổ biến ( $\geq 1/1000$ , <1/100); hiếm ( $\geq 1/10000$ , <1/10000); rất hiếm (<1/10000); chưa biết (không thể đánh giá từ các dữ liệu hiện có).

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Tăng bạch cầu	Không phổ biến*
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể hồng cầu	Rất hiếm
	Giảm hemoglobin và giảm thể tích hồng cầu đặc	Rất hiếm
Rối loạn màu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu/ giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm
	Thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân thiếu G-6PDH bẩm sinh	Rất hiếm
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Hạ đường huyết/ Tăng kali máu có nội phức khi dùng thuốc	Không phổ biến*
	Hạ natri máu	Không phổ biến*
Rối loạn tâm thần	Rối loạn khi sắc	Không phổ biến
	Rối loạn giấc ngủ	Không phổ biến
	Chóng mặt	Phổ biến
Rối loạn thân kinh	Chóng mặt	Phổ biến
	Ngủ ít mơ	Không phổ biến*
	Ngất	Không phổ biến*
Rối loạn thị giác	Bối rối	Rất hiếm
	Rối loạn thị giác	Phổ biến

Phân loại hệ thống cơ quan

Tác dụng không mong muốn

Tần suất

Rối loạn tai và màng cứng

Ù tai

Phổ biến

Đánh trống ngực

Không phổ biến\*

Nhịp tim nhanh

Không phổ biến\*

Đau ngực

Rất hiếm

Loạn nhịp

Rất hiếm

Nhịp máu cơ tim, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao

Rất hiếm

Hạ huyết áp (và các triệu chứng liên quan đến hạ huyết áp)

Phổ biến

Viêm mạch

Không phổ biến\*

Đột quỵ, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao

Rất hiếm

Hội chứng Raynaud

Chưa biết

Ho

Phổ biến

Khó thở

Phổ biến

Có thể phế quản

Không phổ biến

Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin

Rất hiếm

Viêm mũi

Rất hiếm

Đau bụng

Phổ biến

Táo bón

Phổ biến

Tiểu chảy

Phổ biến

Mất vi giác

Phổ biến

Rối loạn tiêu hoá

Phổ biến

Buôn non

Phổ biến

Nôn

Phổ biến

Khó miệng

Không phổ biến

Viêm tụy

Rất hiếm

Viêm gan huy tế bào gan mật hoặc viêm gan ứ mật

Rất hiếm

Ngứa

Phổ biến

Ngứa ban

Không phổ biến

Mây dầy

Không phổ biến

Phù mắt, chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản

Không phổ biến

Nổi bóng nước trên da

Không phổ biến\*

Ra nhiều mồ hôi

Không phổ biến

Tâm trạng thêm bệnh vậy nên

Hiếm\*

Ban đỏ da hình thái

Rất hiếm

\* Tần suất được tính từ các nghiên cứu lâm sàng cho các biến cố bất lợi nhận được từ các báo cáo từ người

Các ca SADH (bội chứng bài tiết hormone chống lợi tiểu không phù hợp) đã được báo cáo với các ức chế enzyme chuyển khác. SADH có thể coi là rất hiếm nhưng biết chứng có thể liên quan đến ức chế enzyme chuyển bao gồm perindopril.

Nhiệm cứu lâm sàng

Trong giai đoạn ngẫu nhiên của nghiên cứu EUROPA, chỉ có những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được thu thập. Rất ít bệnh nhân trải qua các biến cố bất lợi nghiêm trọng. 16 (0,3%) trong số 6122 bệnh nhân dùng perindopril và 12 (0,2%) trong số 6107 bệnh nhân dùng placebo. Ở nhóm bệnh nhân dùng perindopril, có 6 bệnh nhân bị hạ huyết áp, 3 bệnh nhân bị phù mạch và 1 bệnh nhân bị ngưng tim đột ngột. Số bệnh nhân ở nhóm perindopril rút khỏi nghiên cứu do hạ huyết áp hoặc không dùng nạp với perindopril là 6,0% (n=336) nhiều hơn so với nhóm placebo 2,1% (n=129).  
**Báo cáo các tác dụng không mong muốn**  
 Báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép hiểu sâu sắc các bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các báo cáo ý tế có thể báo cáo các tác dụng không mong muốn thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

**QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Triệu chứng**

Các dữ liệu về việc dùng quả liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến dùng quả liều thuốc ức chế enzym chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, vàng ỉa và ho khan.

**Xử trí**  
 Việc điều trị quả liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch natri chloride 9mg/ml (0,9%). Nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp, nên giữ bệnh nhân ở nguyên tư thế. Nếu có thể, cần nhắc truyền angiotensin II và/hoặc thêm tinh mạch catecholamine. Có thể loại perindopril ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc máu. Máy tạo nhịp được chỉ định cho những trường hợp chậm nhịp tim kháng trị. Những dấu hiệu của sự sống, điện giải huyết thanh và nồng độ creatinin nên được giảm sát liên tục.

**TÍNH CHẤT ĐƯỢC LỰC HỌC**

Nhiệm trị liệu được: thuốc ức chế enzym chuyển

Mã ATC: C09A A04

**Cơ chế tác động**

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Enzym chuyển đổi, hoặc kinase, là một exopeptidase giúp cho việc chuyển đổi angiotensin I thành chất cơ mạch angiotensin II cũng như giảm hoá chất giãn mạch bradykinin thành một heptapeptid không có hoạt tính. Sự ức chế enzym chuyển dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, điều này làm tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế tác động ngược âm tính đối với sự giải phóng renin) và làm giảm tiết aldosteron. Vì enzym chuyển gây bất hoạt bradykinin, sự ức chế enzym chuyển cũng dẫn đến tăng hoạt tính của các hệ kallikrein-kinin tuần hoàn và cục bộ (và vì vậy cũng gây hoạt hoá hệ prostaglandin). Có thể có chế này góp phần vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và chịu trách nhiệm một phần về một số tác dụng không mong muốn (ví dụ: ho).

Perindopril tác động qua chất chuyển hoá có hoạt tính, perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không thể hiện tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin in vitro.

**Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng**

**Tăng huyết áp**

Perindopril có tác dụng ở tất cả các mức độ tăng huyết áp: nhẹ, vừa, nặng; đã nhận xét thấy sự giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở các tư thế nằm ngửa và đứng. Perindopril làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại vi, dẫn đến giảm huyết áp. Kết quả là lưu lượng máu ngoại vi tăng lên, và không có tác dụng trên tần số tim. Lưu lượng thận tăng lên, trong khi tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi.

Hoạt tính chống tăng huyết áp đạt đến tới đa giữa 4 đến 6 giờ sau một liều đơn và kéo dài trong ít nhất 24 giờ: tác dụng của thuốc lúc thấp nhất (đầy) bằng khoảng 87-100% so với tác dụng của thuốc lúc cao nhất (đỉnh). Sự giảm huyết áp xảy ra nhanh chóng. Ở các bệnh nhân đáp ứng sự dình thường hoá đạt được trong vòng một tháng và kéo dài mà không xảy ra quan thuốc nhanh.

Sự ngưng điều trị không dẫn đến tác dụng hồi ứng. Perindopril làm giảm phi đại thất trái.

Ở người, perindopril đã được xác nhận có tác dụng giãn