

Tp. Hồ Chí Minh, Ngày 15 Tháng 7 Năm 2017

THÔNG TIN THUỐC

LỰA CHỌN ĐÚNG STATIN CHO BỆNH NHÂN

Người dịch: Lê Ngọc Anh – ĐH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Nguyễn Duy Hưng

CÂU HỎI

Đối với bệnh nhân rối loạn lipid máu, làm thế nào để phân biệt các thuốc statin, ví dụ khi nào thì ưu tiên thuốc này hơn thuốc khác? Có sự khác biệt đáng kể về lâm sàng giữa chúng không?

PHẢN HỒI TỪ CHUYÊN GIA

Darrell Hulisz, PharmD

*Phó Giáo sư, Khoa Y học Gia đình, Đại học Y khoa Case Western Reserve,
Bệnh viện Đại học Trung tâm Y tế Case, Cleveland, Ohio*

Các statin được kê toa rộng rãi để **điều trị chứng rối loạn lipid máu**. Những thuốc này là các chất ức chế hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase, còn được gọi là chất ức chế HMG-CoA reductase. Cơ chế tác dụng của chúng là **ức chế hoàn toàn enzym HMG-CoA reductase**, là enzym cần thiết để chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate, bước chuyển hóa chậm trong quá trình tổng hợp cholesterol ở gan. Điều này dẫn đến tăng hoạt động của thụ thể lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) trên bề mặt tế bào gan làm tăng hấp thu LDL từ máu và làm giảm nồng độ LDL máu. Các statin cũng làm **giảm triglyceride và tăng nhẹ lipoprotein tỉ trọng cao (HDL)**.

Tất cả các statin có cùng một cơ chế tác dụng nhưng chúng có cấu trúc hoá học, dược động học, hiệu lực, chi phí và các chỉ định được phê duyệt khác nhau. Dưới đây là tóm tắt một số điểm phân biệt quan trọng:

Cấu trúc hóa học

Lovastatin, pravastatin, và simvastatin có nguồn gốc từ nấm; trong khi atorvastatin, fluvastatin, và rosuvastatin là các chất tổng hợp. Atorvastatin, lovastatin, và simvastatin thân dầu, trong khi pravastatin, rosuvastatin, và fluvastatin thân nước. Các statin thân dầu vượt qua được hàng rào máu-não nên có thể gây ra các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương như mất ngủ, mặc dù rất hiếm gặp. Các statin thân nước có tính chọn lọc ở gan cao hơn và ít ảnh hưởng đến sự phát triển của cơ trơn.

Dược động học

Dùng chung với thức ăn làm tăng hấp thu của lovastatin và làm giảm hấp thu của atorvastatin, fluvastatin và pravastatin. Simvastatin và rosuvastatin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn

Các statin đều **liên kết mạnh với protein huyết tương**; ngoại trừ pravastatin chỉ gắn với protein huyết tương khoảng 50% nên ít tranh chấp với các thuốc liên kết với albumin khác, ví dụ như warfarin.

Lovastatin và simvastatin là tiền thuốc và phải được thủy phân tạo thành acid hydroxy có hoạt tính; trong khi các statin khác được sử dụng dưới dạng axit hydroxy có hoạt tính.

Các statin đều bị **chuyển hoá bước 1 qua gan**, ngoại trừ pravastatin. Cả pravastatin và rosuvastatin đều không bị chuyển hóa mạnh qua CYP450, bước chuyển hóa này là nguyên nhân làm tăng khả năng gây độc cơ khi xảy ra tương tác thuốc. Atorvastatin, lovastatin, và simvastatin được chuyển hóa qua hệ CYP 3A4, trong khi fluvastatin được chuyển hóa bởi CYP 2C9. Có thể có các tương tác thuốc với các chất ức chế CYP 3A4 (thuốc chống nấm Azol các macrolid, thuốc chẹn kênh calci, cyclosporin, cimetidin, và nước bưởi); chất ức chế CYP 2C9 (omeprazol, ritonavir, thuốc chống nấm Azol); và chất cảm ứng cả CYP 3A4 và CYP 2C9, như phenobarbital, rifampin, phenytoin, và carbamazepin

Rosuvastatin, fluvastatin, simvastatin, và pravastatin được bài tiết chủ yếu qua phân, trong khi atorvastatin và lovastatin được thải trừ chủ yếu ở mật. Liều dùng của pravastatin nên được hiệu chỉnh ở những bệnh nhân suy thận vừa đến nặng; và nên hiệu chỉnh liều lovastatin, rosuvastatin, và simvastatin trong trường hợp suy thận

nặng. Không cần hiệu chỉnh liều cho atorvastatin hoặc fluvastatin ở những bệnh nhân này.

Rosuvastatin và atorvastatin có thể được dùng vào bất kỳ thời gian nào trong ngày do thời gian bán thải dài. Các statin khác có thời gian bán thải ngắn hơn nên được sử dụng vào buổi tối, khi quá trình tổng hợp cholesterol nội sinh xảy ra.

Hiệu lực

Tác dụng làm giảm LDL của rosuvastatin và atorvastatin là mạnh nhất, tiếp sau đó là simvastatin và pravastatin. Sự khác biệt trong tác dụng làm tăng HDL hoặc làm giảm triglyceride của các statin ít rõ ràng hơn. Tăng gấp đôi liều dùng statin chỉ làm giảm thêm khoảng 5% cholesterol toàn phần và 7% LDL, do đó cần có statin mạnh hơn trong trường hợp không đáp ứng điều trị.

Tính an toàn

Các biến cố bất lợi hiếm gặp bao gồm **độc tính trên gan hoặc cơ xương**, và các độc tính này thường xảy ra khi phối hợp một statin với một thuốc gây tương tác hoặc với một loại thuốc cũng gây độc trên gan hoặc cơ. Các biến cố phổ biến hơn bao gồm rối loạn tiêu hóa, đau đầu, mất ngủ, đau cơ và phát ban. Các statin thường dung nạp tốt, với tỷ lệ bỏ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tất cả các statin đều nằm trong nhóm X, nhóm chống chỉ định trong thai kỳ được quy định bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ.

Đối với bệnh nhân suy thận, atorvastatin hoặc fluvastatin có thể được ưu tiên hơn so với những statin khác vì chúng ít bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Trên lâm sàng, khi bệnh nhân phải dùng nhiều thuốc (ví dụ bệnh nhân HIV/AIDS), pravastatin ít có khả năng gây tương tác vì không bị chuyển hóa bởi CYP450.

Giá cả

Một đặc điểm quan trọng khác để phân biệt các statin là **chi phí điều trị**. Các statin chỉ có dạng thuốc gốc (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin) có thể quá đắt đối với một số bệnh nhân, có thể không nằm trong danh mục bảo hiểm của bệnh nhân, hoặc có thể cần phải thanh toán trước nhiều hơn so với các statin có sẵn dạng generic (lovastatin, pravastatin, và simvastatin).

Các tác dụng lâm sàng có ích khác

Dường như các statin có những lợi ích lâm sàng khác ngoài tác dụng hạ lipid máu. Các statin ức chế sự tổng hợp các hợp chất isoprenoid không steroid, dẫn đến cải thiện chức năng của tế bào, làm thay đổi đáp ứng viêm, có tác dụng chống oxy hoá, tác dụng chống huyết khối, và giảm sự tăng sinh của cơ trơn và sự tích tụ

cholesterol. Mặc dù có thể có sự khác biệt về tác dụng này giữa các statin, sự liên quan về mặt lâm sàng vẫn còn chưa chắc chắn.

Nguồn: *Which Statin Is Right for My Patient?* Darrell Hulisz, PharmD. *Medscape*

HỘI ĐỒNG THUỐC & ĐIỀU TRỊ

ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC

BS. Nguyễn Tài Chánh

DS. Đậu Thị Huyền Trâm