BỆNH VIỆN ĐKKV TÂN CHÂU **CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**TỔ THÔNG TIN THUỐC Độc lập- Tự do- Hạnh phúc**

*Tân Châu, ngày 2 tháng 9 năm 2024*

**THÔNG TIN THUỐC THÁNG 09 NĂM 2024**

**Lựa chọn giữa các statin**

**Cơ chế và tác dụng ?**

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 (HMG-CoA reductase), là enzym cần thiết để chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate 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).

**Statin chỉ định trong những trường hợp nào ?**

*Theo ACC/AHA 2013 Cholesterol Guidelines, liệu pháp statin có 4 chỉ định:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Chỉ định** | **Mức độ liệu pháp** |
| Bệnh nhân **bị ASCVD (**đột quỵ, bệnh mạch ngoại vi, nhồi máu cơ tim hoặc tiến hành thủ thuật tái phân phối máu (đặt stent, bắc cầu..). | Cao |
| **LDL ≥ 190 mg/dl** | Cao |
| BN **40-75 tuổi  bị đái tháo đường** và **LDL 70-189 mg/dl** nhưng không bị ASCVD | Trung bình |
| BN **40-75** tuổi kèm **LDL 70-189 mg/dl** không bị ASCVD hoặc đái tháo đường nhưng **nguy cơ bị ASCVD trong 10 năm ≥ 7.5%** | Trung bình đến cao |

**Có những loại statin nào ?**

Có 7 statin đã được phê duyệt, viết tắt của các chữ cái đầu tiên thành từ RASLFPrPi:

Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin , Pravastatin, Pitavastatin

**So sánh hiệu quả trên các thông số lipid giữa các statin ?**

Tác dụng làm **giảm LDL** của **rosuvastatin** và **atorvastain** là **mạnh nhất**. Sự khác biệt trong tác dụng làm **tăng HDL** hoặc làm **giảm triglyceride** của các statin **ít rõ ràng** hơn (Bảng 1).

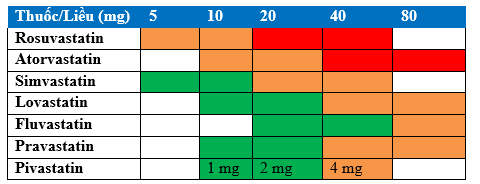
Tăng gấp đôi liều dùng statin chỉ làm giảm thêm khoảng 5% cholesterol toàn phần và 7% LDL, do đó cần đổi sang statin mạnh hơn trong trường hợp không đáp ứng điều trị.

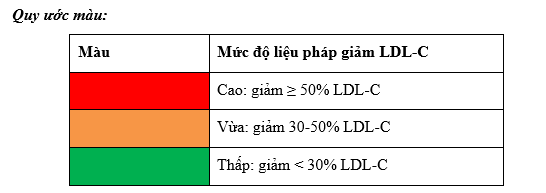
*Bảng 1: Hiệu lực giảm các thông số lipid giữa các statin*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Liều thấp nhất** | **% giảm LDL-C** | **% tăng HDL-C** | **% giảm TG** |
| **Rosuvastatin** | 10 | **46** | 8 | 20 |
| **Atorvastatin** | 10 | **37** | 6 | 20 |
| **Simvastatin** | 10 | 28 | 5 | 12 |
| **Lovastatin** | 20 | 29 | 7 | 12 |
| **Fluvastatin** | 20 | 17 | 1 | 5 |
| **Pravastatin** | 10 | 20 | 3 | 8 |

Dựa theo loại statin và liều lượng mà hiệu lực giảm LDL-C là cao, vừa hay thấp (Bảng 2)

*Bảng 2. Ba mức độ liệu pháp giảm LDL-C (cao, trung bình, thấp)*





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. Bảng 3 tóm tắt một số điểm phân biệt quan trọng.

**Sự khác nhau về Dược động học ?**

***Hấp thu***

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. Trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của lovastatin ghi là uống cùng với thức ăn, còn các statin khác thì ghi là uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

***Phân bố***

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.

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

***Chuyển hóa***

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 pha 1 qua gan, ngoại trừ pravastatin. Atorvastatin, lovastatin, và simvastatin được chuyển hóa qua hệ CYP 3A4, trong khi rosuvastatin và fluvastatin được chuyển hóa bởi CYP 2C9. Tuy nhiên, rosuvastatin chuyển hóa rất ít qua CYP2C9. Có thể có các tương tác thuốc với các chất ức chế CYP 3A4 (thuốc chống nấm azol như fluconazole, 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. Trên lâm sàng, khi bệnh nhân phải dùng nhiều thuốc (ví dụ bệnh nhân HIV/AIDS), Cả pravastatin và rosuvastatin đều không bị chuyển hóa mạnh qua CYP450 nên ít gây tương tác với các thuốc.

***Thải trừ***

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. Do đó, 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.

**Có phải tất cả các statin đều nên dùng buổi tối trước khi đi ngủ để tăng tác dụng hạ cholesterol ?**

Rosuvastatin, atorvastatin và pitavastatin 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 trước khi đi ngủ, khi quá trình tổng hợp cholesterol nội sinh xảy ra. Điều quan trọng là cần dùng cùng một thời điểm mỗi ngày để bảo đảm dễ tuân thủ điều trị.

**Các tác dụng có hại của statin là gì ?**

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.

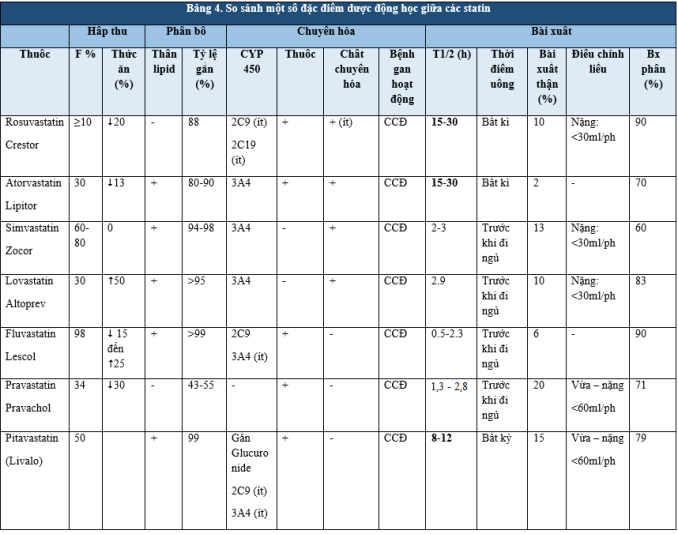
*Bảng 3. Các chất ức chế/cơ chất của CYP3A4 có thể tăng nguy cơ bệnh về cơ liên quan đến statin*

|  |  |
| --- | --- |
| Amiodarone  Thuốc trị nấm azole: itraconozole, fluconazole  Cyclosporine  Nhóm fibrates: gemfibrozil  Nhóm chẹn receptor H2 | Kháng sinh macrolide: erythromycin, clarithrolycin  Nhóm chẹn kênh canxi nhóm nondihydropyridine: diltiazem, verapamin  Nhóm ức chế protease  Warfarin |

Tất cả các statin đều nằm trong nhóm X, nhóm **chống chỉ định trong thai kỳ.** Thuốc cũng **chống chỉ định ở BN bị bệnh gan tiến triển.**

**Giá cả**

Một đặc điểm quan trọng khác để phân biệt các statin là **chi phí điều trị vì bệnh nhân thường phải điều trị lâu dài**. Có loại statin chỉ có dạng thuốc gốc có thể quá đắt đối với một số bệnh nhân, có thể không nằm trong danh mục bệnh viện được bảo hiểm chi trả. Tuy nhiên, có loại statin có sẵn dạng generic giá rẻ hơn.



**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.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. ACC/AHA 2013 Cholesterol Guidelines
2. Which Statin Is Right for My Patient? Darrell Hulisz, PharmD. [Medscape](https://www.medscape.com/viewarticle/561128#vp_1)
3. Jennifer Shannon et al. Statin-Associated Myopathy. US Pharm. 2012;37(2):55-59.
4. Plakogiannis R; Cohen H . Statins: Morning vs Evening Dosing? – Medscape – Mar 13, 2007. Ann Pharmacother.  2007; 41(1):106-10 (ISSN: 1542-6270)