



## TRUNG TÂM Y TẾ QUẬN LIÊN CHIỂU

### THÔNG TIN THUỐC – DƯỢC LÂM SÀNG THÁNG 03/2024

#### 1. Tránh sử dụng nifedipine tác dụng ngắn (adalat) trong điều trị cơn tăng huyết áp khẩn cấp?

**Nifedipine** tác dụng ngắn là thuốc thuộc nhóm **chẹn kênh calci**, có tác dụng hạ huyết áp nhanh, mạnh và khó kiểm soát. Trong trường hợp tăng huyết áp khẩn cấp, khuyến cáo **KHÔNG** dùng nifedipine tác dụng ngắn do hạ huyết áp nhanh không chứng minh được lợi ích mà làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ tại cơ tim, thận và não.

Từ những năm 90, trên thế giới đã có những báo cáo ca nhồi máu cơ tim liên quan nifedipine tác dụng ngắn:

*Một bệnh nhân 62 tuổi, tiền sử THA 10 năm vào viện do đau đầu, huyết áp khi vào viện 230/130mmHg. Bệnh nhân bỏ thuốc điều trị THA 5 ngày trước vào viện. Sau khi dùng nifedipine 10mg nhỏ dưới lưỡi, huyết áp tâm thu giảm xuống 80mmHg. Bệnh nhân xuất hiện đau thắt ở vùng mũi ức, tim nhanh, vã mồ hôi, buồn nôn. Điện tâm đồ: hình ảnh nhồi máu cơ tim cấp. Men tim tăng.*

*Một bệnh nhân 52 tuổi, tiền sử THA 12 năm, huyết áp đo được: 180/120mmHg trong một lần khám định kỳ. Thuốc điều trị huyết áp được ngừng trước đó 2 tháng. Sau khi dùng nifedipine 10mg nhỏ dưới lưỡi, trong 5 phút, huyết áp tâm thu hạ xuống 85mmHg. Bệnh nhân xuất hiện đau ngực, vã mồ hôi, tim nhanh. Điện tâm đồ: hình ảnh nhồi máu cơ tim cấp. Men tim tăng.*

Nhiều nghiên cứu sau đó cho thấy: Sử dụng nifedipine tác dụng ngắn điều trị THA **tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ** trên bệnh nhân

Đối tượng nghiên cứu	Thuốc nghiên cứu	Kết quả/Tác dụng bất lợi
93 bệnh nhân THA >65 tuổi, không bệnh mạch vành	5mg Nifedipine (Nhỏ dưới lưỡi)	– Hình ảnh thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ: 7,55% – Biểu hiện đau ngực tương tự đau thắt ngực: 2,2%
13 bệnh nhân THA cấp tính	10mg nifedipine	– Giảm tốc độ dòng chảy mạch não: 7,2%

	(Nhỏ dưới lưỡi)	
30 bệnh nhân THA cấp tính	10mg nifedipine (Uống)	– Đau ngực và thay đổi điện tâm đồ: 6,7%
Bệnh nhân THA > 71 tuổi	Nifedipine tác dụng ngắn	Nguy cơ tử vong khi sử dụng nifedipin tác dụng ngắn cao hơn 1,7 lần so với sử dụng chẹn beta (RR=1,7, 95%CI=1,1-2,7)
16.069 bệnh nhân đột quỵ (Tuổi trung bình: 68)	Nifedipine tác dụng ngắn	Hồi cứu trên bệnh nhân đột quỵ, người có dùng Nifedipine tác dụng nhanh trong vòng 7 ngày trước đó có nguy cơ cao hơn 2,5 lần so với người không dùng. (OR 2.56; 95% CI 1.96-3.37)

JNC 6 (1997) nhấn mạnh, nifedipine tác dụng nhanh **rất khó** kiểm soát tốc độ và mức độ hạ huyết áp, tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ quan, do đó **sử dụng thường quy trong THA khẩn cấp là không hợp lý**. JNC 7 và 8 không còn đề cập tới vai trò của Nifedipine tác dụng nhanh trong cả tăng huyết áp khẩn cấp và tăng huyết áp mạn tính.

Một số thuốc được khuyến cáo trong trường hợp tăng huyết áp khẩn cấp:

- Khi cần tác dụng hạ áp nhanh chóng trong vài giờ: Sử dụng thuốc hạ áp **đường uống** (captopril, furosemid)
- Khi cần hạ huyết áp trong vài ngày: Bắt đầu 1 thuốc hạ áp đường uống, hoặc tái sử dụng thuốc bệnh nhân đang dùng, hoặc phối hợp thêm thuốc hạ áp khác.

Trong trường hợp tăng huyết áp cấp cứu (có tổn thương cơ quan đích), khuyến cáo sử dụng thuốc hạ áp truyền tĩnh mạch như nicardipin, nitroglycerin.

#### Tài liệu tham khảo:

1. Advance patients safety (Vol. 3), *Reducing the Use of Short-acting Nifedipine by Hypertensives Using a Pharmaceutical Database*
2. Jame J, *Nifedipine – associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies.*
3. JNC 6 Guideline – *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*
4. Journal of human hypertension (2008), The dangers of immediate-release nifedipine in the emergency treatment of hypertension

## 2. 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 <b>bị ASCVD</b> (đột quỵ, bệnh mạch ngoại vi, nhồi máu cơ tim hoặc tiến hành thủ thuật tái phân phối máu (đặt stent, bắc cầu..).	Cao
<b>LDL <math>\geq</math> 190 mg/dl</b>	Cao
<b>BN 40-75 tuổi bị đái tháo đường và LDL 70-189 mg/dl</b> nhưng không bị ASCVD	Trung bình
<b>BN 40-75 tuổi kèm LDL 70-189 mg/dl</b> không bị ASCVD hoặc đái tháo đường nhưng <b>nguy cơ bị ASCVD trong 10 năm <math>\geq</math> 7.5%</b>	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 **atorvastatin** 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
-------	----------------	--------------	--------------	-----------

<b>Rosuvastatin</b>	10	<b>46</b>	8	20
<b>Atorvastatin</b>	10	<b>37</b>	6	20
<b>Simvastatin</b>	10	28	5	12
<b>Lovastatin</b>	20	29	7	12
<b>Fluvastatin</b>	20	17	1	5
<b>Pravastatin</b>	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 liều pháp giảm LDL-C (cao, trung bình, thấp)

Thuốc/Liều (mg)	5	10	20	40	80
<b>Rosuvastatin</b>					
<b>Atorvastatin</b>					
<b>Simvastatin</b>					
<b>Lovastatin</b>					
<b>Fluvastatin</b>					
<b>Pravastatin</b>					
<b>Pivastatin</b>		1 mg	2 mg	4 mg	

Quy ước màu:

Màu	Mức độ liều pháp giảm LDL-C
	Cao: giảm $\geq$ 50% LDL-C
	Vừa: giảm 30-50% LDL-C
	Thấp: giảm $<$ 30% LDL-C

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: itraconazole, fluconazole  Cyclosporine  Nhóm fibrates: gemfibrozil  Nhóm chẹn receptor H2	Kháng sinh macrolide: erythromycin, clarithromycin 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.

Bảng 4. So sánh một số đặc điểm dược động học giữa các statin

Thuốc	Hấp thu		Phân bố		Chuyển hóa				Bài xuất					
	F %	Thực ăn (%)	Thân lipid	Tỷ lệ gắn (%)	CYP 450	Thuốc	Chất chuyển hóa	Bệnh gan hoạt động	T1/2 (h)	Thời điểm uống	Bài xuất thận (%)	Điều chỉnh liều	Bx phân (%)	
Rosuvastatin Crestor	≥10	↓20	-	88	2C9 (ít) 2C19 (ít)	+	+	(ít)	CCĐ	15-30	Bất kỳ	10	Nặng: <30ml/ph	90
Atorvastatin Lipitor	30	↓13	+	80-90	3A4	+	+		CCĐ	15-30	Bất kỳ	2	-	70
Simvastatin Zocor	60-80	0	+	94-98	3A4	-	+		CCĐ	2-3	Trước khi đi ngủ	13	Nặng: <30ml/ph	60
Lovastatin Altoprev	30	↑50	+	>95	3A4	-	+		CCĐ	2.9	Trước khi đi ngủ	10	Nặng: <30ml/ph	83
Fluvastatin Lescol	98	↓ 15 đến ↑25	+	>99	2C9 3A4 (ít)	+	-		CCĐ	0.5-2.3	Trước khi đi ngủ	6	-	90
Pravastatin Pravachol	34	↓30	-	43-55	-	+	-		CCĐ	1,3 - 2,8	Trước khi đi ngủ	20	Vừa - nặng <60ml/ph	71
Pitavastatin (Livalo)	50		+	99	Gắn Glucuro nide 2C9 (ít) 3A4 (ít)	+	-		CCĐ	8-12	Bất kỳ	15	Vừa - nặng <60ml/ph	79

### 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
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)