**THÔNG TIN THUỐC MỚI 2020( Tiếp theo)**

**1.DIOSFORT 600mg**

* Dược chất chính: Diosmin 600mg
* Loại thuốc: Thuốc điều trị suy giãn tĩnh mạch
* Dạng thuốc, hàm lượng: Viên nén ovan bao phim màu hồng

**1. 1.Công dụng của ‘DIOSFORT 600mg**

***Thuốc được dùng để điều trị:***

* + Suy tĩnh mạch mạn tính dẫn đến giãn tĩnh mạch, tĩnh mạch mạng nhện, phù nề, huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm da, loét tĩnh mạch và bệnh trĩ.
	+ Biểu hiện của suy tĩnh mạch mạn tính: Nặng chân (sưng, đau, chuột rút, ngứa ran và đau nhói ở chân), đau hơn khi đứng, đỡ đau hơn khi nhấc chân lên, sưng chân (phù), đỏ chân và mắt cá chân, thay đổi màu da xung quanh mắt cá chân, dày da ở chân và mắt cá chân.

**1.2. Liều dùng của ‘DIOSFORT 600mg**

**Cách dùng**

* Dùng đường uống.

**Liều dùng**

*Người lớn:*

* Điều trị suy tĩnh mạch mạn tính biểu hiện như: Giãn tĩnh mạch, tĩnh mạch mạng nhện, phù nề, viêm da ứ đọng và hoặc loét tĩnh mạch: Uống 1 viên/ngày.
* Thời gian điều trị có thể hơn 4-8 tuần.
* Đối với loét tĩnh mạch, thời gian điều trị có thể cần vài tháng.
* Điều trị suy tĩnh mạch mạn tính biểu hiện như bệnh trĩ cấp tính: Uống 3 viên/ngày, chia thành 3 lần, uống trong 4 ngày. Uống 2 viên/ngày, chia thành 2 lần trong 9 ngày tiếp theo. Sau khi tình trạng khó chịu trong đợt trĩ cấp tỉnh đã hết có thể sử dụng liều duy trì 1 viên/ngày.

*Trẻ em:*

* Không nên sử dụng cho trẻ em.

Không nên sử dụng cho ng có tiền sử ung thư.

**1.3.Tác dụng phụ của DIOSFORT 600mg**

Tác dụng phụ thường gặp nhất là phản ứng trên hệ tiêu hóa bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu. Tác dụng phụ nghiêm trọng nhất liên quan đến diosmin là phù mạch.

Các phản ứng không mong muốn sau đây được sắp xếp theo tần suất xảy ra.

*Thường gặp, 1/100 < ADR <1/10*

* Hệ thần kinh: Mất ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, lo âu, chuột rút, ngủ gà ngủ gật.
* Hệ tim mạch: Tim đập nhanh, hạ huyết áp.
* Hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu

*ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100*

* Hệ tiêu hóa: Viêm đại tràng.

*Hiếm gặp, 1/10000 < ADR <1/1000*

* Hệ thần kinh: Nhức đầu, mệt mỏi, hoa mắt.
* Da và mô: Phát ban, ngứa, mày đay dưới da.

*Chưa rõ tần suất*

* Phù mạch, phù mặt, môi và mi mắt.

*Hướng dẫn cách xử trí ADR***:** Phải ngưng dùng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

**1.4.Chống chỉ định**

Người bệnh quá mẫn với diosmin hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

**1.5.Thận trọng khi sử dụng**

* Phụ nữ có thai hay có kế hoạch mang thai.
* Phụ nữ đang cho con bú.
* Người có tiền sử bị ung thư.
* Hiệu quả và an toàn của diosmin chưa được thiết lập ở vtrẻ em. Vì vậy không nên dùng diosmin cho trẻ em.

**1.6.Tương tác thuốc**

Trong các nghiên cứu dược động học, diosmin làm giảm đáng kể nửa đời thải trừ và tăng giá trị AUC của clorzoxaz- on, có thể do tác dụng trên enzym chuyển hóa CYP2E1.

Hiện tượng tương tự cũng xảy ra với diclofenac và metroni- dazol, cả hai thuốc này đều được chuyển hóa bởi các hệ thống enzym CYP2C9.

**2.VILANTA.**

 Hồn dịch uống
-**THÀNH PHẦN**: Cho một gói 10 g hỗn dịch uông

 Nhôm hydroxyd gel 13% Tương đương 0,4 g nhôm oxyd
Magnesi hydroxyd paste 30% tương đương 0,8004g magnesi hydroxyd

Simethicon nhũ dịch 30% tương đương 0.08 g simethicon
Tá dược vừa đù 1 gói 10 g
(Tá dược Kali sorbat. sorbitol dung dịch 70%. natri carboxymethylcellulose, natri saccharin, bột hương vị dầu, nước tính khiết).
**-CHỈ ĐỊNH**: Làm dịu các triệu chứng do tăng tiết acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng và khó tiêu do tặng acid dạ dày). Điều trị triệu chứng tăng acid dạ dày do loét dạ dày, tá tràng. Phòng và điều trị triệu chứng loết và chảy máu dạ dày do stress. Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày - thực quản.
- **CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG**: Dùng nguyên chất hoặc pha loãng với ít nước. Nên uống thuốc 1 đến 3 giờ sau bữa ăn và vào lúc đi ngủ để kéo dài tác dụng trung hoà.
Nguời lớn uống: 1 gói, 2 đến 4 lần mỗi ngày.
 Trẻ em uống: 1/2 liều người lớn.

**-CHỐNG CHỈ ĐỊNH**: Mẫn cảm với các thành phần của thuốc. Giảm phosphat máu. Trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm và tăng magnesi huyết, đặc biệt trẻ mất nước hoặc bị suy thận. Suy chức năng thận năng (nguy cơ tăng magnesi huyết). Không dùng thuốc cho trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc bị suy thận. Tránh dùng các loại thức uống có gas khi uống thuốc.

-**THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**: Thận trọng và bệnh nhân suy tim sung huyết, suy thận, phù, xơ gan và chế độ ăn it natri và với người môi bị chảy mẫu đường tiêu hóa.

*Phụ nữ mang thai và cho con bú*: Thuốc được coi là an toàn nhưng nên tránh dùng liều cao và kéo dài. Mặc dầu thuốc được bài tiết qua sữa mẹ nhưng nồng độ không đủ gây tác hại đến trẻ bú sữa mẹ.

 *Người cao tuổi*: Nguời cao tuổi thường suy thận nên cẩn thận trọng khi dùng thuốc.

*Người vận hành máy móc và tái tàu xe*: Thuốc dùng được cho người vận hành máy móc hay đi tàu xe.

 -**TƯƠNG TÁC THUỐC**: Tất cả các thuốc kháng acid đều làm tăng hoặc giảm tốc độ hấp thu các thuốc khác khi dùng phối hợp. Các thuốc bị giảm tác dụng: Tetracyclin, digoxin, Indomethacin, Isoniazid, allopurinol, benzodiazepin, corticosteroid, penicilamin, phenothiazin, ranitidin, ketoconazol. , itraconazole, naproxen. Các thuốc bị tăng tác dụng: Amphetamin, quinidin.

**-DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**: Thuờng gặp miệng đắng chát, buồn nôn, nôn. Phân trắng.
*Ít gặp*: Cứng bụng, giảm phosphat, máu.
*Hiếm gặp:* Ngộ độc nhôm và nhuyễn xương có thể xây ra ở người bệnh có hội chứng urê máu cao.

 *Cách xử trí*: Có thể dùng làm thuốc chống nôn nếu bị buổn nôn hay nôn.
- **DƯỢC LỰC HỌC**: Vilanta la hỗn hợp của nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd, simethicone.
Nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd là thuốc kháng acid có tác dụng trung hòa acid da dày và ức chế tác dụng tiêu protid của men pepsin: tác dụng này rất quan trọng ở nguời bệnh loét dạ dày, pH tối ưu của hoạt động pepsin là 1,5 đến 2,5; các thuốc kháng acid làm tăng pH dạ dày lên trên 4 nên tác dụng phân giải protein của pepsin là thấp nhất. Phối hợp nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd có dụng kéo dài hơn dạng đơn chất. Trung hòa độc tính lẫn nhau giữa các thành phần (tác động gây táo bón của nhôm hydroxyd trung hòa tác động gây tiêu chảy của magnesi hydroxyd.)
Simethicon là chất chống đầy hơi, có tính phá bọt làm giảm sức tăng bề mặt của các bong bóng hơi trong niêm mạc ống tiêu hoá, làm xẹp các bóng khí này, giúp sự tổng hơi trong ống tiêu hoá và làm giàm truờng bụng. Thuốc còn tác dụng làm giảm thời gian di chuyển của hơi dọc theo ống tiêu hóa.

**- DƯỢC ĐỘNG HỌC**: Sau khi uống, nhôm hydroxyd phản ứng với acid da dày chậm hơn magnesi hydroxyd và tạo thành nhôm clorid và magnesi clorid. Sự hiện diện của thức ăn làm giảm cảm giác trống rỗng của dạ dày, kéo dài sinh khả dụng của nhôm hydroxyd phản ứng và có thể làm tăng lượng nhôm hydroxyd tạo thành. Khoảng 17 dến 30% nhôm clorid và 15 đến 30% lượng magnesi clorid tạo thành được hấp thu và thải trừ nhanh qua đường tiểu ở người có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân suy thận có nguy cơ tích tụ nhôm, đặc biệt ở xương và hệ thần kinh trung ương và gây độc tính của nhôm (chứng nhuyễn xương và suy giảm trí nhỏ). Ở ruột non nhôm clorid và magnesi clorid chuyển thành nhôm và magnesi kiềm không tan, hấp thu không đáng kể và được thải trừ qua phân.
**-Quá liểu và cách xử trí**: Triệu chứng quá liều: Quá liệu có thể dẫn đến sự suy giảm phosphat kèm theo gia tăng tiêu hủy xương và tăng calci niệu dẫn đến nhuyễn xương.
Cách xử trí: Ngung sử dụng thuốc, chuyển đến phòng cấp cứu bệnh trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

**3. NEWSTROMAZ**

**- Thành phần**: mỗi viên nang mềm có

+ Alverin citrate 60mg

+ Simethicon 300mg

-**Chỉ định**:

Làm giảm các triệu chứng đau và đầy hơi ở đường tiêu hoá do những nguyên nhân khác nhau như đầy hơi, khó tiêu, rối loạn nhu động dạ dày- rụt do các bệnh lý ở đường tiêu hoá.

-**Cách dùng:**

Dùng đường uống, người lớn 1 viên/ lần; ngày 2 lần trước bữa ăn.

-**Chống chỉ định**:

Dị ứng hoặc có tiền sử dị ứng với Alverin citrate hoặc với các thành phần khác của thuốc. Bệnh nhân bị tắc nghẽn hay liệt ruột.

-**Cảnh báo và thận trong**:

Thận trọng với trẻ em dưới 12 tuổi.

-**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

Tốt nhất là không dùng thuốc này trong lúc mang thai và cho con bú.

-**Đặc tính dược động học**:

Alverin citrat là thuốc chống co thắt huuwowngs cơ thuộc nhóm papaverin, không có tác dụng atropinnique. Nó có tác dụng trực tiếp đặc hiệu chống co thắt cơ trơn ỏ đường tiêu hoá và tử cung.

Simethicon làm giảm sức căng các bề mặt bong bóng, khiến chúng tạo kết hợp lại một lớp màng bảo vệ và chống đầy hơi.

-**Đặc tính dược lực học:**

Sau khi hấp thu từ đường tiêu hoá, Alverin citrate chuyển hoá nhanh chóng thành chất chuyển hoá có hoạt tính, nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi uống 1-1.5 giwof. Sau đó thuốc được chuyển hoá tiếp thành các chất không còn hoạt tính và thải trừ ra ngoài nước tiểu bằng bài tiết tích cực ở thận.

Simethicon là một chất trơ về mặt sinh lý, dường như không được hấp thụ qua đường tiêu hoá hay làm cản trở tiết dịch vị hay hấp thụ chất bổ dưỡng. Sau khi uống được bài tiết qua phân ở dạng không đổi.

**4.ATORLIP 10**

-Loại thuốc: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Atorvastatin: Viên nén bao phim 10 mg

-Dược lý và cơ chế tác dụng:

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid huyết. Statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng giảm huyết áp: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ớ người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương. Hiệu lực tương đối của các statin: Trên cơ sở tính theo mg/kg, hiệu lực tương đối làm giảm nồng độ LDL-c và triglycerid của các statin không tương đương nhau. Rosuvastatin thường làm giảm mạnh nhất nồng độ LDL-c và triglycerid. 10 mg rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-c tương đương với 20 mg hoặc 40 mg atorvastatin, hoặc tương đương với 40 mg pravastatin, hoặc 40 mg simvastatin. Có nghiên cứu lại cho thấy simvastatin mạnh gấp 3 lần lovastatin hoặc pravastatin và mạnh gấp 8 lần fluvastatin.

Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

**-Dược động học**

*Hấp thu:* Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Mức độ hấp thu sau khi uống thay đổi rất nhiều tùy theo các loại statin. Sinh khả dụng tuyệt đối của các statin thấp: Atorvastatin (14 %), fluvastatin (24 %), lovastatin (5 %), pravastatin (17 %), rusuvastatin (20 %) và simvastatin (< 5 %). Sinh khả dụng tương đối trung bình của fluvastatin dạng giải phóng kép dài xấp xỉ 29 % so với nang giải phóng nhanh uống lúc đói. Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin (như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin) sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng do giảm ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Hấp thu fluvasstatin và lovasstatin dạng giải phóng chậm đạt tối ưu khi thuốc được uống cùng với thức ăn. Lovastatin dạng giải phóng nhanh khi uống lúc đói, nồng độ thuốc trong huyết tương có hoạt tính chỉ bằng 2/3 nồng độ thuốc trong huyết tương nếu uống thuốc sau bữa ăn. Sinh khả dụng của fluvastatin dạng giải phóng chậm cũng tăng (khoảng 50 %) sau bữa ăn nhiều mỡ; tuy vậy, sự tăng này không làm thay đổi nhiều tác dụng điều hòa lipid huyết của thuốc.

Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: Uống atorvastatin và pravastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60 %. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và hơi cao hơn so với uống vào buổi sáng.

Sau khi uống các statin dạng giải phóng nhanh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng từ 1 - 5 giờ; nếu uống fluvastatin hoặc lovastatin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được vào khoảng 3 - 6 giờ hoặc 14 giờ, tương ứng. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 - 6 tuần.

Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết.

Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 - 90 ml/phút): Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút) nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ớ người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin).

*Phân bố:* Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 - 99 % với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50 %).

Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương).

*Đào thải:* Statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P450 (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Fluvastatin chuyển hóa chủ yếu do CYP 2C9. Pravastatin chuyển hóa qua enzym và không do enzym, độc lập đối với hệ enzym CYP. Rosuvastatin không chuyển hóa mạnh, khoảng 10 % thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu do CYP 2C9. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có chất chuyển hóa có hoạt tính, còn các chất chuyển hóa chính của fluvastatin và pravastatin không có hoạt tính.

Đa số statin có nửa đời thải trừ trong huyết tương ngắn (0,5 - 3 giờ), trừ atorvastatin (14 giờ) và rosuvastatin (19 giờ). Mặc dù vậy, không có mối tương quan giữa thông số dược động học với thời gian tác dụng điều trị (ít nhất 24 giờ đối với tất cả các statin).

Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương.

Statin được đào thải qua nước tiểu (2 - 20 % liều) và phân (60 - 90 % liều).

-Chỉ định

*Loạn lipid huyết*: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát và loạn lipid huyết hỗn hợp, tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử và tăng triglycerid huyết.

Dự phòng tiên phát (cấp 1) tai biến tim mạch: Ớ người tăng cholesterol huyết chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định kết hợp với liệu phát ăn uống nhằm giảm nguy cơ tai biến mạch vành cấp nặng đầu tiên (thí dụ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phải làm thủ thuật tái tạo mạch vành, tử vong do mạch vành hoặc đột quỵ).

Dự phòng thứ phát (cấp II) tai biến tim mạch: Ớ người bệnh tăng cholesterol máu đã có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và đau thắt ngực trước đó, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cùng liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ (bằng cách làm giảm tử vong do mạch vành), làm giảm tái diễn nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoảng qua, phải nằm viện do suy tim sung huyết, và giảm nguy cơ phải tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.

Dự phòng tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng để bổ trợ liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL- cholesterol cao trong huyết thanh và giảm nguy cơ tai biến mạch vành lần đầu hoặc tái diễn (dự phòng tiên phát hoặc thứ phát) ở người bệnh đái tháo đường có hoặc không có bằng chứng lâm sàng mắc bệnh mạch vành và tăng cholesterol máu.

Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành: Statin được dùng để bổ trợ cho chế độ ăn ở người tăng cholesterol huyết có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành gồm có nhồi máu cơ tim trước đó, để làm chậm quá trình tiến triển xơ vữa mạch vành.

-Chống chỉ định

Quá mẫn với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phấm.

Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dang mà không giải thích được.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

-Thận trọng

 Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholestrol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và sau đó chỉ làm lại khi lâm sàng có chỉ định (như có các biểu hiện gợi ý có tổn thương gan). Giám sát định kỳ chức năng gan như khuyến cáo trước đây thường không giúp ích vì tổn thương gan nặng do dùng statin hiếm xay ra và không tiên đoán được ở mỗi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Tiêu cơ vân nặng hoặc gây tử vong đã xẩy ra với tất cả các statin tuy hiếm. Định lượng nồng độ CK huyết thanh trước khi bắt đầu liệu pháp statin được một số chuyên gia khuyến cáo, đặc biệt đối với người bệnh có nguy cơ cao nhiễm độc cơ xương (người cao tuổi, người da đen, người dùng phối hợp với thuốc độc cho cơ, suy giảm chức năng thận, suy giáp) để giúp chẩn đoán bệnh cơ ở người bệnh sau này có tác dụng phụ; tuy nhiên, không khuyến cáo giám sát thường quy nồng độ CK huyết thanh khi không có biểu hiện lâm sàng.

Phải cân nhắc bệnh cơ ở bất cứ người bệnh nào đang điều trị statin mà có đau cơ lan toả, cơ yếu hoặc nắn vào đau, và/hoặc có nồng độ CK huyết thanh tăng cao (lớn hơn gấp 10 lần giới hạn cao của bình thường). Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CK huyết thanh tăng cao hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Nếu đau cơ mà không tăng hoặc tăng vừa phải CK huyết thanh (3 - 10 lần giới hạn cao của bình thường), phải giám sát người bệnh hàng tuần, cho tới khi các triệu chứng đỡ, nếu xấu đi, phải ngừng thuốc.

Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

-Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

-Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

-Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự như nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng và buồn nôn, gặp ở khoảng 5 % bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9 %), chóng mặt (3 - 5 %), nhìn mờ (1 - 2 %), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2 % người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn).

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Nội tiết: Tăng HbAj và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói. Có thể tăng nguy cơ phát triển đái tháo đường.

-Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp

statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chấn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

-Liều lượng và cách dùng

Người bệnh cần theo chế độ ăn ít cholesterol, trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc.

Liều khởi đầu và liều duy trì hàng ngày của các statin là:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Các Statin | Khởi đầu | Liều duy trì |
| Lovastatin | 20 mg | 20 - 80 mg |
| Simvastatin | 5 - 10 mg | 5 - 40 mg |
| Pravastatin | 10 - 20 mg | 10 - 40 mg |
| Fluvastatin | 20 mg | 20 - 40 mg |
| **Atorvastatin** | 10 mg | 10 - 80 mg |
| Rosuvastatin | 5 mg | tối đa 40 mg |

Phối hợp thuốc: Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa. Hạn chế phối hợp statin với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ.

-Tương tác thuốc

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochrom CYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (> 1 g/ngày), các dẫn chất acid fibric khác ngoài gemfibrozil (như fenofibrat), colchicin.

Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc ức chế protease HIV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với thuốc ức chế

protease HIV (amprenavir, atazanavir, darnnavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ các thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương làm tăng tác dụng hoặc gây độc cho cơ và/hoặc tiêu cơ vân. Chống chỉ định dùng phối hợp các thuốc ức chế protease HIV với lovastatin hoặc simvastatin. Tránh dùng phối hợp atorvastatin với tipranavir được tăng cường bằng ritonavir.

Thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với một số thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (efavirenz, etravirin, nevirapin) có thể làm thay đổi nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương. Phối hợp efavirenz với atorvastatin, pravastatin, hoặc simvastatin làm giảm AUC của thuốc hạ lipid huyết. Thuốc hạ lipid huyết phải điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng lipid (cho tới liều tối đa khuyến cáo).

Thuốc ức chế protease HCV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với boceprevir hoạc telaprevir làm tăng nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính (như độc cho cơ, và/hoặc tiêu cơ vân). Chống chỉ định phối hợp boceprevir hoặc telaprevir với lovastatin hoặc simvastatin.

Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

Diclofenac: Phối hợp với fluvastatin làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương hoặc AUC (diclofenac: 60 - 25%; fluvastatin: 80 - 50%). Tầm quan trọng về lâm sàng chưa rõ.

Nước ép bưởi: Vì có thể tăng nguy cơ độc cho cơ khi nồng độ lovastatin và simvastatin tăng cao nên nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng phối hợp các statin đó với nước ép bưởi một lượng lớn (trên 250 ml nước ép).

Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng, vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

Nhà sản xuất simvastatin cho rằng chống chỉ định phối hợp thuốc này với gemfibrosil và các nhà sản xuất atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, và rosuvastatin cho rằng phải tránh phối hợp các statin này với gemfibrosil. Nhà sản xuất rosuvastatin cho rằng nếu phối hợp, liều statin này phải giảm.

*Ngày 05 tháng 05 năm 2020*

 **Người thông tin**

 

 ***Ds. Phan Thanh Hải***