

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Atorvastatin calcium 20 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, avicei, calci carbonat, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, magnesi stearat.

DẠNG BAO CHÉP:

Viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình báu dục, hai mặt viên tròn, cạnh và thành viên lanh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C - toàn phần), cholesterol lipoprotein t triglycerid (LDL - C), apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein t triglycerid (HDL - C) ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính già dinh dí hợp tử và không có tính già dinh), tăng lipid máu phối hợp (nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson), tăng triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của Fredrickson) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại Fredrickson) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm C - toàn phần và LDL - C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính già dinh đồng tử.

ĐY PHÒNG BIẾNG TÌM MẠCH

Đối với những bệnh nhân không có biểu hiện tim mạch (CVD) rõ ràng trên lâm sàng, và những bệnh nhân có hoặc không có rối loạn lipid máu, nhưng có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch vành (CHD) như hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, HDL - C thấp, hoặc những bệnh nhân tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành giai đoạn sớm, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim (MI).

- Giảm nguy cơ đột quỵ.

- Giảm nguy cơ qua trình tự thông mạch và con đai thất ngục.

Đối với những bệnh nhân có biểu hiện mạch vành rõ ràng trên lâm sàng, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.

- Giảm nguy cơ đột quỵ.

- Giảm nguy cơ qua trình tự thông mạch.

- Giảm nguy cơ phải nhập viện do suy tim sung huyết (CHF).

- Giảm nguy cơ đau thất ngực.

Ở trẻ em (10 - 17 tuổi)

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nghiệm từ 10 - 17 tuổi có tình trạng tăng cholesterol máu có tính già dinh dí hợp tử và sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng thích hợp bệnh nhân vẫn còn những đặc điểm dưới đây:

- Mức LDL - C vẫn ≥ 190 mg/ dl.

- Mức LDL - C vẫn ≥ 160 mg/ dl.

+ Còi nhát 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

LƯU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Tổng quát

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, cần cẩn trọng kiểm soát tình trạng tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn hợp lý, tập thể dục và giảm cân ở các bệnh nhân béo phì và điều trị các bệnh lý cơ bản. Các bệnh nhân nên duy trì chế độ ăn tiêu chuẩn giảm cholesterol với quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Lưu dung nam trong khoảng 10 mg đến 80 mg một lần mỗi ngày. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, cả khi theo hay không kèm theo thức ăn. Liều dung khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL - C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo dõi chính liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp): Phản lòn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg atorvastatin 1 lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính già dinh đóng hợp tử: Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần **Đặc tính được lực học**).

Liều dung của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính già dinh đóng hợp tử là 10 mg đến 80 mg/ ngày. Trên những bệnh nhân này đang dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

Phòng bệnh tim mạch: Trong thử nghiệm chính về phòng bệnh tim mạch, liều dung là 10 mg/ ngày. Có thể tăng liều để đạt nồng độ cholesterol (LDL - C) theo hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhi tăng cholesterol máu

Việc sử dụng trên bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị.

Với các bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính chất già dinh dí hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày (xem phần **Đặc tính được lực học**). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80 mg theo mức đáp ứng và không dung nạp thuốc.

Cần điều chỉnh liều dung trên từng đối tượng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dung đến 80 mg mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hanh chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính già dinh dí hợp tử (Xem phần **Tác động không mong muốn của thuốc và Đặc tính được lực học**).

Có dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính già dinh dí hợp tử từ 6 đến 10 tuổi thu được từ các nghiên cứu nhỏ. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần **Tác động không mong muốn của thuốc, Đặc tính được lực học và Đặc tính được động học** nhưng không có khuyến cáo về liều dung.

Các dạng bao chế hám lượng khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan: Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân suy gan (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt**). Chống chỉ định sử dụng atorvastatin trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần **Chống chỉ định**).

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận: Bệnh thận không làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL - C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Sử dụng trên người cao tuổi: Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyên cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát (xem phần **Đặc tính được động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt**).

Đóng phôi hộp với các thuốc khác:

Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (tipranavir và ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng atorvastatin.

Ở bệnh nhân bị HIV dùng tipranavir kết hợp với ritonavir, nên thận trọng khi toa atorvastatin và sử dụng liều cầm thiết nhất. Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...). Ngay cơ bản cách vệ sinh có cùng có thể tăng lên khi dùng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibrat khác, boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir hoặc kết hợp tipranavir/ ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cẩn nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp. Ngoài ra, trong trường hợp dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cẩn nhắc dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này (xem phần **Tương tác, tương ứng của thuốc**).

Không dùng đồng thời atorvastatin với các chế phẩm toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo bị tiêu chảy (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân được cho dùng kết hợp acid fusidic và statin (xem phần **Tương tác, tương ứng của thuốc**). Khuyến bệnh nhân nên tìm kiếm tư vấn y tế ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc tăng nhạy cảm (đau khi tiếp xúc).

Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục bảy ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị nhiễm trùng nặng, chỉ nên cẩn nhắc dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic trên trường hợp cụ thể với sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhi

Không quản sát thấy có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dây thi Tanner, và do chiều cao và cân nặng (xem phần **Tác động không mong muốn của thuốc**).

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp đặc biệt bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài (xem phần **Tác động không mong muốn của thuốc**). Các đặc điểm tiêu biểu có thể bao gồm thở đớ, ho khàn và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu ngay lập tức bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi kẽ, nên ngừng dùng statin.

Lиен quan den ta deuoc lactose: Do ta deuoc lactose trong thanh phan, khong nen su dung o benh nhan co van de ve dung nạp lactose, thieu hut men lactase hoac bi rui loan hấp thu glucose - galactose.

SỬ DỤNG THUỐC CHU PHÚ CỦA NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho các phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân này chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với thai.

Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Cần chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang trong thời kỳ bú mẹ, nên các bà mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

AN HƯỚNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MỘC

Chưa được biết.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG ỨNG CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển

chất hấp thụ của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Ngày càng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ như các dẫn xuất của acid fibrat và ezetimibe (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ cyclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol,

ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...) đều có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khói dầu, liều tối đa và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1). Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazole) có thể tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Đã quan sát thấy nguy cơ bị bệnh cơ tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được thực hiện. Các amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng mức phổi nhiễm của atorvastatin. Do đó nên cần nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrome P450 3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng cytochrome P450 3A và protein vận chuyển của tế bào gan D4T/PB1), nên dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, vì khi dùng atorvastatin muộn hơn sau khi dùng rifampin đã dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, chưa biết ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trên tế bào gan và không thể tránh dùng đồng thời khi theo dõi chất chỉ để đạt được hiệu quả ở bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng mức phổi nhiễm; bản thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Chưa biết ảnh hưởng của protein vận chuyển của tế bào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để đạt được hiệu quả (xem Bảng 1).

Gemfibrozil/các dẫn xuất của acid fibrat

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibrat với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liệu pháp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ezetimib

Về sử dụng đơn độc ezetimib có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colestipol

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỉ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc.

Acid fusidic

Nguy cơ bị bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi cho dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Chưa biết cơ chế của tương tác này (đó là được lực học hay được động học, hay cả hai). Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (có cả 1 số trường hợp tử vong) ở các bệnh nhân dùng kết hợp các loại thuốc này.

Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị bằng acid fusidic (Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Colchicin

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, đã có báo cáo các trường hợp bị bệnh cơ khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicin và cần thận trọng khi kê toa atorvastatin với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác được cho dùng đồng thời

Digoxin

Khi dùng đồng thời nhiều liều digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống

Cho dùng đồng thời atorvastatin với 1 thuốc tránh thai dùng qua đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị bằng warfarin lâu dài, cho dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 giờ thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ rất hiếm các trường hợp tương tác chống chéo đồng kháng kể về lâm sàng được báo cáo, vẫn nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu cho dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng chất chống chéo coumarin và ở mức độ đủ thường xuyên trong thời gian điều trị để đảm bảo không có thay đổi rõ rệt về thời gian prothrombin. Sau khi đã già lại thời gian prothrombin ổn định, có thể thay đổi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo này cho bệnh nhân đang dùng chất chống chéo coumarin. Nếu thay đổi liều atorvastatin hoặc ngừng atorvastatin thì phải lập lại quy trình tương tự. Việc điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống chéo.

Bệnh nhi:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc cần được xem xét cho bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên được động học của atorvastatin

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC ^a	Khuyến cáo lâm sàng ^b
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 - 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin, nên giảm liều. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Telaprevir 650 mg q8h, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/ kg/ ngày, liều ổn định	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin qua 20 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Clofibrate 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4 - 16, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin qua 40 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể
Nước bưởi chüm, 240 ml OD ^c	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi chüm cùng atorvastatin
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này
Amlodipine 10 mg, liều đơn	80 mg, SD	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể
Colestipol 10 g BID, 28 tuần	40 mg OD trong 28 tuần	0,74 ^d	Không có khuyến cáo cụ thể
Chế phẩm huyền phù kháng acid của hydroxid magnesi và nhôm, 30 ml QID, 17 ngày	10 mg OD trong 15 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể
Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (cho dùng đồng thời)	40 mg SD	1,12	Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, nên cho dùng cùng lúc với atorvastatin với rifampin, có theo dõi lâm sàng
Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (liều niêm định)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Nên giảm liều khói dầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này
Fenofibrozil 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Nên giảm liều khói dầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này

Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày.	40 mg SD	2,3	Nên giảm liều khói dầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg atorvastatin mỗi ngày trong trường hợp dùng đồng thời với boceprevir
--------------------------------	----------	-----	--

a: Biểu thị tỷ lệ giữa các liều trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

b: Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc để biết ý nghĩa lâm sàng

c: Chứa tối thiểu 1 thành phần ức chế CYP 3A4 và có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP 3A4. Uống một cốc 240 ml nước buổi chbum cùm làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước buổi chbum (trên 1,2 L mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất ức HMG - CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và chất chuyển hóa) 1,3 lần.

d: Tí lệ được tính trên một mẫu duy nhất lấy sau lúc 8 - 16 tiếng sau khi dùng thuốc.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày.

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên được động học của các thuốc khác khi dùng đồng thời

Atorvastatin và phác đồ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Thuốc/Liều (mg)	Tí lệ AUC ^a	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày	1,15	Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai qua đường uống OD, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể
80 mg OD trong 15 ngày	^b Phenazon, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể

a: Biểu thị tỷ lệ giữa các liều trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin)

b: Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh của phenazon.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày.

Tương kỵ thuốc: Không áp dụng.

TẮC DUNG KHÔNG MUỐN CỦA THUỐC

Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả được trên 16.066 bệnh nhân (8.755 người dùng atorvastatin so với 7.311 người dùng giả) được điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả được.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thử thuốc hành rộng rãi, bằng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của atorvastatin.

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy tắc sau đây: Thường gặp (>1/100, <1/10), Típ gặp (>1/1.000, <1/100), Hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhambiêm và nhambiết ký sinh trùng: Thường gặp: Tiêu chảy.

Rối loạn máu và bệ bạch huyết: Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: Thường gặp: Phản ứng dị ứng; Rất hiếm gặp: Quá mẫn.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Thường gặp: Tăng đường huyết; Típ gặp: Hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Rối loạn tâm thần: Típ gặp: Ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Thường gặp: Đầu đau; Típ gặp: Chóng mặt, địu cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, mất trí nhớ; Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn mắt: Típ gặp: Nhìn mờ; Hiếm gặp: Rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và tai trong: Típ gặp: Ức tai; Rất hiếm gặp: Giảm thính giác.

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất: Thường gặp: Đầu họng - thanh quản, chàm mày cam.

Rối loạn tiêu hóa: Thường gặp: Táo bón, đầy, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy; Típ gặp: Nôn, đau bụng trên và bụng dưới, ói hơi, viêm tụy.

Rối loạn gan mật: Típ gặp: Viêm gan; Hiếm gặp: Ưt mật; Rất hiếm gặp: Suy gan.

Rối loạn da và mề đay da: Típ gặp: Mày đay, phát ban trên da, ngứa, rung tức; Hiếm gặp: Phù mạch thần kinh, viêm da bóng nước bao gồm cả mề đay da, hội chứng Stevens - Johnson và hội chứng toxic epidermal necrolysis.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Thường gặp: Đau cơ, đau khớp, đau chi, co cứng cơ, sưng khớp, đau lưng; Típ gặp: Đau cổ, mỏi cổ; Hiếm gặp: Bệnh cơ, viêm cơ, viêm dây thần kinh, rò dây thần kinh, rò dây thần kinh thành đòn gần; Chưa biết: Bệnh cơ hoại tử do miễn dịch.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Rất hiếm gặp: Nữ hóa tuyến vú.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Típ gặp: Khô ô, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, kiệt sức, sốt.

Xét nghiệm

Thường gặp: Chú ý nâng barts thường, tăng creatinin kinase huyết; Típ gặp: Tế bào bạch cầu trong nước tiểu.

Cùng những với các chất ức chế HMG - CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng, các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình thường, tương tự các chất ức chế HMG - CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình thường gấp 0,4%, 40% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhi

Các bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như bệnh nhân dùng giả được, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bắt đầu được đánh giá do nguyên nhân đều, đặc là nhiễm trùng. Không quan sát thấy các đồng kháng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành tính dục. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt và lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tình trạng này có liên quan đến có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase (CK) trong huyết thanh tăng 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự các chất ức chế HMG - CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình thường gấp 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

ĐẶC TÍNH DỤC LỰC HỌC

Atorvastatin calci là thuốc bù lipid máu tổng hợp, là 1 chất ức chế men khử HMG - CoA. Men này xúc tác cho sự biến đổi của HMG - CoA thành mevalonat, một bước són và quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG - CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG - CoA thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính già dinh đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính già dinh, và rối loạn lipid máu

hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C - toàn phần, LDL - C và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein t/l trong rất thấp (VLDL - C) và triglycerid, và làm tăng nồng độ HDL - C.

Atorvastatin làm giảm cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG - CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên tế bào bể mạc để làm tăng quá trình thu hồi và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm quá trình sản xuất LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và duy trì hoạt tính các thụ thể LDL kèm theo các thay đổi có lợi về chất lượng của các tiểu phân LDL lưu thông. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính già định đồng hợp tử, nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các thuốc điều trị lipid.

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính được lý giải. Ví tri tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL - C. Hiệu quả giảm LDL - C tương quan chặt chẽ với liều thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân (xem phần **Lиều dùng và cách dùng**).

Trong một nghiên cứu mang tính chất từ thiện trên các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính già định đồng hợp tử, phản ứng các bệnh nhân đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin với mức độ giảm LDL - C lên đến 15% (30% - 45%).

Trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng theo liều, atorvastatin (10 - 80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL - C (41% - 61%), apoB (34% - 50%) và TG (14% - 33%). Các kết quả này duy trì ổn định ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính già định đồng hợp tử, các tăng cholesterol máu không có tính già định và tăng lipid máu hỗn hợp, gồm cả các bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Ở các bệnh nhân bị tăng triglycerid máu đơn độc, atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C, VLDL - C, ApoB, TG và cholesterol không phải HDL - C và làm tăng HDL - C. Ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu, atorvastatin làm giảm cholesterol lipoprotein t/l trong trung bình (IDL - C).

Ở các bệnh nhân có tăng lipoprotein máu nhôm lila và libe theo phán loại của Fredrickson, được thử tháp từ 24 nghiên cứu có dữ chứng, t/l tăng HDL - C trung bình tinh theo phán trám so với mức ban đầu với atorvastatin (10 mg - 80 mg) là 5,1% đến 8,7% theo cách thức không phụ thuộc vào liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã thấy có sự giảm t/l lệ theo liều của các cách điều chỉnh khác có thể so với cholesterol toàn phần/ HDL - C và HDL - C/ LDL - C lần lượt nằm trong các khoảng từ -29% đến -44% và +37% đến +55% một cách tương ứng.

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các biến cố thiếu máu cục bộ và t/l vong tổng cộng đã được nghiên cứu trong nghiên cứu giảm thiểu các biến cố tim bằng cách hạ tỷ lệ cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu da trung, ngẫu nhiên, mù dối, có kiểm chứng với giá được trên 3.086 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp: đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sẹo Q. Các bệnh nhân được điều trị bằng chế độ chăm sóc chuẩn, bao gồm cả chế độ ăn, và/or atorvastatin 80 mg mỗi ngày, hoặc giả được trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mức LDL - C, cholesterol toàn phần, HDL - C và triglycerid cuối cùng lần lượt tương ứng là 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, 139 mg/dL ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL và 187 mg/dL ở nhóm dùng giả được. Atorvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố thiếu máu cục bộ và t/l vong và không có sẹo Q. Lần giảm đáng kể nguy cơ phát triển biến cố tim và đau thắt ngực kèm theo bằng chứng rõ ràng của thiếu máu cục bộ cơ tim khoảng 26%. Atorvastatin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và t/l vong đến một mức độ như nhau ở tất cả các mức LDL - C ban đầu. Ngoài ra, atorvastatin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và t/l vong đến một mức độ như nhau ở các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không có sẹo Q và các bệnh nhân có cao đau thắt ngực không ổn định, cũng như ở cả nam và nữ, và ở các bệnh nhân ≤ 65 tuổi cũng như ở các bệnh nhân > 65 tuổi.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh mạch vành tử vong và không tử vong được đánh giá trên 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40 đến 80 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và có mức độ C - toàn phần (< 6,5 mmol/L (251 mg/dL) trong nghiên cứu ASCOT - LLA (Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra, các bệnh nhân có ít nhất ba trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch (CV) dưới đây: nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành có mức độ I với 1 bệnh nhân, cholesterol toàn phần: lipoprotein t/l trọng cao (HDL > 6, LDL > 65 mg/dL), có biến đổi rõ rệt về chỉ số HDL - C, C - toàn phần, TG cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg. Điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/l ngày làm giảm đáng kể t/l các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/l ngày) cùng với giảm nguy cơ tử vong đối 22%.

Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể các nguy cơ sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả được)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong và nhồi máu cơ tim không tử vong)	36%	100 so với 154	0,0005
Các biến cố tim mạch bất kỳ và quá trình tái thông mạch	20%	389 so với 483	0,0008
Các biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	0,0006
Đột quỵ tử vong và không tử vong*	26%	89 so với 119	0,0332

* Mức độ t/l lệ giảm đột quỵ tử vong và không tử vong không đạt tới mức có ý nghĩa được xác định trước ($p = 0,01$), xu hướng khả quan được quan sát thấy với t/l lệ giảm nguy cơ tử vong đối 26%.

Tỷ trọng chung và tử vong liên quan tới tim mạch giảm không đáng kể mặc dù quan sát thấy xu hướng khả quan.

Trong nghiên cứu vai trò của atorvastatin trên đái tháo đường (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch tử vong và không tử vong được đánh giá trên 2.838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đái tháo đường type 2, tất cả có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) và TG ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Thêm vào đó, tất cả những bệnh nhân đã có ít nhất một trong những yếu tố nguy cơ sau: Tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh vẩng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu của ngẫu nhiên, mù dối, do trung tâm cung cấp chứng bằng giả được, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày ($n = 1.428$) hoặc giả được ($n = 1.410$) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Do hiệu quả điều trị của atorvastatin lên tiêu chí chính quả rõ ràng nên nghiên cứu CARDS kết thúc 2 năm sớm hơn so với dự kiến.

Các tác dụng giả nguy cơ tương đối và tuyệt đối của atorvastatin được trình bày như dưới đây:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả được)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thâm lặng, tử vong do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	0,0010
Nhồi máu cơ tim (nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thâm lặng)	42%	38 so với 64	0,0070
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	48%	21 so với 39	0,0163

Không có bằng chứng về sự khác nhau trong điều trị ảnh hưởng bởi giới, tuổi hoặc mức LDL - C.

Giảm nguy cơ tương đối tử vong 27% (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả được so với 61 trường hợp tử vong ở nhóm điều trị) được quan sát với giới hạn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0592$). Tỷ lệ tổng quát của những tác dụng có hại hoặc những tác dụng có hại nghiêm trọng tuỳ thuộc vào các nhóm điều trị.

Vữa xơ động mạch

Trong nghiên cứu loại bỏ vữa xơ động mạch bằng cách hạ tỷ lệ cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với xơ xoa động mạch vành được đánh giá bằng số lượng sỏi ami nội mạch (IVUS) trong khai chung X - quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Đây là thử nghiệm làm sảng ngẫu nhiên, mù dối, đa trung tâm, có kiểm soát, 502 bệnh nhân có sỏi siêu âm nội mạch ở mức cơ bản tại thời điểm 18 tháng. Trong nhóm dùng atorvastatin ($n = 253$), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích vữa xơ động mạch (tiêu chí nghiên cứu đầu tiên) là -0,4% ($p = 0,98$ ở nhóm dùng atorvastatin và +2,7% ($p = 0,001$) ở nhóm dùng pravastatin ($n = 249$). Khi so sánh với pravastatin, hiệu quả tác động của atorvastatin có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL - C giảm xuống mức trung bình 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), ở nhóm dùng pravastatin LDL - C giảm xuống mức trung bình 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể C - toàn phần 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p < 0,0001$), giảm nồng độ TG trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, $p < 0,0009$) và giảm apB 8% (pravastatin: 39,1% (pravastatin: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorvastatin tăng HDL - C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, $p = \text{NS}$). Protein phản

ứng C (CRP) giảm trung bình 36,4% ở nhóm dùng atorvastatin so với giảm 5,2% ở nhóm dùng pravastatin ($p < 0,0001$). Độ an toàn và dung nạp của 2 nhóm điều trị có thể so sánh được.

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quỵ bằng cách hạ tỷ lệ cholesterol (SPARCL), đánh giá hiệu quả của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc gấp đôi trên 4.731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21 đến 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Nồng độ trung bình của LDL - C là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng giả được. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ của tiêu chí chinh: đột quỵ tử vong và không tử vong 15% (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,85, khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,72 - 1,00, $p = 0,05$ hoặc tỷ lệ rủi ro (HR) 0,84, khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,71 - 0,99, $p = 0,03$ sau khi điều chỉnh cho các yếu tố cơ bản) so với giả được. Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố mạch vành chính (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,67, khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,51 - 0,80, $p = 0,006$), bắt nguồn từ hiện tượng bênh mạch vành vẫn còn (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,60, khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,48 - 0,74, $p < 0,001$) và quan trọng tái thông mạch (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,57, khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,44 - 0,74, $p < 0,001$).

Trong một phân tích post - hoc, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ máu cục bộ (218/ 2.365, 9,2% so với 274/ 2.366, 11,6%, $p = 0,01$) và tăng tỷ lệ đột quỵ huyết (55/ 2.365, 2,3% so với 33/ 2.366, 1,4%, $p = 0,02$) so với giả được. Tỷ lệ đột quỵ sung huyết tử vong giống nhau giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả được). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quỵ xuất huyết và đã có đột quỵ xuất huyết tái phát (7 người dùng atorvastatin so với 2 người dùng giả được). Tỷ lệ toàn bộ các tác dụng phụ giống nhau giữa các nhóm điều trị.

Phòng ngừa thứ phát tim mạch

Tại nghiên cứu điều trị các mục tiêu mới (Treating to New Targets Study - TNT), hiệu quả của liều atorvastatin 80 mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10.001 đột quỵ (94% da trắng, 81% nam giới, 38% bệnh nhân ≥ 65 tuổi) có biến đổi lâm sàng bệnh mạch vành và trước đây đã đạt được mức LDL - C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10 mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này được chia thành ngẫu nhiên liều atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liều atorvastatin 80 mg/ngày và theo thời gian điều trị trong bình 4,9 năm. Nồng độ trung bình LDL - C, C - toàn phần, TG cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin 10 mg. Điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/l ngày làm giảm đáng kể t/l các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/l ngày) cùng với giảm nguy cơ tử vong đối 22%.

Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể các nguy cơ sau:

Tiêu chí chinh có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N = 5.006)		Atorvastatin 80 mg (N = 4.995)		HR ^a (95% CI)
Tiêu chí chinh*	n	(%)	n	(%)	
Biến cố tim mạch đầu tiên	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69 - 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chinh					
Nhồi máu cơ tim không tử vong	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59 - 0,96)
Tiêu chí phụ**					
Suy tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59 - 0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^c	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65 - 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79 - 0,99)

* Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg

^a Tiêu chí phụ khác

^b Tiêu chí chinh = tử vong do bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim hồi sức thành công, đột quỵ tử vong và không tử vong

^c Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ

Khoảng tin cậy của các tiêu chí phụ không được điều chỉnh khi so sánh nhiều.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các nguyên nhân gây tử vong giữa các nhóm điều trị: 282 (5,6%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 10 mg/ngày so với 284 (5,7%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày. Tỷ lệ các đột tử vong do tim mạch bao gồm tử vong do bệnh mạch vành và đột quỵ tử vong và số lượng tử vong do các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Các đối tượng tử vong không do tim mạch nhiều hơn so với số lượng tử vong do các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tỷ lệ cholesterol (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 mg đến 40 mg/ngày trên 8.888 bệnh nhân từ 80 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá nếu có thể ghi được nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81%), da trắng (99%), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL - C trung bình là 121,5 mg/dL. Ngẫu nhiên, 76% đã tri liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, mô và đánh giá biến cùm (PROBE), bệnh nhân được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,8 năm. Nồng độ trung bình của LDL - C, C - toàn phần, TG, HDL - C và không HDL thời điểm 12 tháng là 105 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL và 100 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL và 132 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 mg đến 40 mg.

Bệnh nhân

Tăng cholesterol máu có tính già định đột quỵ tử vong

Một nghiên cứu 8 tuấn, nhân mã để đánh giá được đồng hợp, độc lập, lực học, độ an toàn và khả năng dung nạp atorvastatin được tiến hành trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu có tính già định đột quỵ tử vong so với 61 trường hợp tử vong ở nhóm điều trị. Nhóm A bao gồm 139 trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và có giải đoạn dậy thì Tanner 1. Nhóm B bao gồm 24 trẻ em, từ 10 đến 17 tuổi và Tanner > 2.

Liệu điều trị của atorvastatin là 5 mg mỗi ngày dưới dạng viên nhai trong nhóm A và 10 mg mỗi ngày dưới dạng viên nén trong nhóm B. Liều atorvastatin được cho phép tăng dần đối với mức độ tăng dần từ 100 mg/l đến 200 mg/l.

Giá trị trung bình của LDL - C, TC, VLDL - C và Apo B giảm muộn nhất vào tuần 2 cho tất cả các đối tượng. Với các đối tượng được tăng liều gấp đôi, quan sát thấy có giảm thêm sõi nhất sau 2 tuần, trong lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Mức giảm phần trăm trung bình của các thông số lipid là tuong tự ở cả hai nhóm, bất kể các đối tượng tiếp tục sử dụng liều ban đầu hay tăng liều ban đầu lên gấp đôi.

Ở tuần 8, trung bình, thay đổi phần trăm từ giá trị ban đầu của LDL - C và TC - VLDL - C tăng ứng là khoảng 40% và 30% trong các khoảng nồng độ thử nghiệm.

Trong một nghiên cứu thứ 2, nhâm mô, 271 trẻ em trai và trẻ em gái có tăng cholesterol máu có tính già định đột quỵ tử vong so với 61 trường hợp tử vong ở nhóm điều trị. Tiêu chí chọn vào nghiên cứu yêu cầu được xác nhận có tăng cholesterol máu có tính già định đột quỵ tử vong và độ tuổi ≥ 4mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em có giải đoạn phát triển bênh ở giải đoạn Tanner 1 (thường từ 6 - 10 tuổi). Liều atorvastatin (1 lassi/ngày) khởi đầu là 5 mg (viên nhai) ở trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ từ 10 tuổi trở lên được dùng liều khởi đầu 10 mg atorvastatin (1 lassi/ngày). Tất cả trẻ em có thể được điều chỉnh đến liều cao hơn để đạt mục tiêu < 3,35 mmol/L LDL - C. Liều trung bình cho trẻ từ 6 - 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Mức LDL - C ($-SD$) ban đầu là 6,12 (1,26) mmol/L tức là khoảng 233 (48) mg/dL. Xem kết quả cuối cùng trong bảng dưới.

Dữ liệu sau được dùng cho thấy không có ảnh hưởng của thuốc lên số lượng tử vong trưởng hoặc sự phát triển (như chiều cao, cân nặng, BMI, giải đoạn Tanner), đánh giá của nghiên cứu viên về mức độ trưởng thành và phát triển tổng thể) ở bệnh nhân và thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính già định đột quỵ được điều trị với atorvastatin trong nghiên cứu kéo dài 3 năm. Không có tác động nào được ghi nhận theo đánh giá nghiên cứu viên lên chiều cao, cân nặng, BMI theo tuổi hoặc theo giới tính ở mõi lứa thâm khám.

