

**EXEMESTAN**

**Tên chung quốc tế:** Exemestane.

**Mã ATC:** L02BG06.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, ức chế aromatase.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 25 mg.

**Dược lực học**

Exemestan là chất ức chế chọn lọc không hồi phục aromatase steroid. Thuốc có tác dụng ngăn ngừa sự chuyển đổi các androgen thành estrogen ở các mô ngoại vi do đó làm giảm lượng estrogen lưu thông ở bệnh nhân trong khi estrogen là yếu tố tăng trưởng của ung thư vú phụ thuộc estrogen. Khác với anastrozol và letrozol là các thuốc ức chế aromatase không steroid, exemestan có cấu trúc steroid.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Exemestan được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa. Sinh khả dụng bị hạn chế do chuyển hóa bước đầu ở gan nhưng tăng lên khoảng 40% nếu uống sau bữa ăn có nhiều mỡ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh ở huyết tương là 1,2 giờ ở phụ nữ bị ung thư vú.

**Phân bố:** Thuốc được phân bố rộng khắp và gắn nhiều vào protein huyết tương (90%), chủ yếu là gắn vào albumin và acid alpha<sub>1</sub>-glycoprotein.

**Chuyển hóa, thải trừ:** Exemestan bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 và bị khử bởi aldoketoreductase, tạo ra nhiều chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa được đào thải theo nước tiểu (39 - 45%) và theo phân (36 - 48%); dưới 1% liều được bài xuất dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc vào khoảng 24 giờ.

**Chỉ định**

Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (tự nhiên hoặc nhân tạo) sau thất bại điều trị bằng thuốc kháng estrogen.

Hỗ trợ điều trị ung thư vú ở giai đoạn sớm, có thụ thể estrogen dương tính ở phụ nữ mãn kinh sau một trị liệu ban đầu bằng tamoxifen kéo dài 2 - 3 năm.

**Chống chỉ định**

Dị ứng với exemestan.

Phụ nữ chưa mãn kinh.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai.

**Thận trọng**

Tránh nhầm lẫn với thuốc estramustin.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, nhược cơ, chóng mặt. Thận trọng khi lái xe, vận hành máy.

Exemestan nên được sử dụng thận trọng ở người suy gan hoặc suy thận vì thuốc có thể làm trầm trọng bệnh lý.

Exemestan làm giảm estrogen mạnh, giảm mật độ xương (BMD) và tăng tỷ lệ rạn nứt xương sau khi dùng thuốc. Khi bắt đầu điều trị exemestan, phụ nữ bị loãng xương hoặc có nguy cơ bị loãng xương cần phải được đánh giá về mật độ xương dựa trên các hướng dẫn và thực hành lâm sàng hiện tại. Những bệnh nhân mắc bệnh u thư vú ở thời kỳ tiến triển nên được kiểm tra và đánh giá mật độ xương trên cơ sở từng trường hợp cụ thể. Mặc dù chưa có dữ liệu đầy đủ cho thấy hiệu quả điều trị giảm mật độ xương do exemestan gây ra, những bệnh nhân có nguy cơ cao điều trị với exemestan nên được theo dõi cẩn thận và nên điều trị, hoặc dự phòng loãng xương. Do tỷ lệ thiếu hụt vitamin D cao ở phụ nữ mắc ung thư giai đoạn sớm, vì vậy nên cân nhắc đánh giá định kỳ nồng độ vitamin D 25-hydroxy trước khi bắt đầu điều trị ức chế aromatase. Phụ nữ bị thiếu vitamin D cần được bổ sung vitamin D.

**Thời kỳ mang thai**

Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ của thuốc đối với thai nếu có thai trong thời gian trị liệu.

**Thời kỳ cho con bú**

Tránh dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Phải ngừng cho bú nếu dùng thuốc.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các tác dụng phụ của exemestan giống như tác dụng phụ của các thuốc ức chế aromatase (như anastrozol).

**Rất thường gặp**

Tim mạch: huyết áp tăng (5 - 15%).

TKTW: mệt mỏi (8 - 22%), mất ngủ (11 - 14%), đau (13%), nhức đầu (7 - 13%), trầm cảm (6 - 13%).

Da: đỏ mề hôi (4 - 18%), rụng tóc (15%).

Nội tiết - chuyển hóa: cơn bốc hỏa (13 - 21%).

Tiêu hóa: buồn nôn (9 - 18%), đau bụng (6 - 11%).

Gan: tăng phosphatase kiềm (14 - 15%).

Cơ xương: đau khớp (15 - 29%).

**Thường gặp**

Tim - mạch: phù (6 - 7%), thiếu máu cơ tim (2%), đau thắt ngực.

TKTW: chóng mặt (8 - 10%), lo âu (4 - 10%), sốt (5%), lú lẫn, giảm cảm giác.

Da: viêm da (8%), ngứa, nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: tăng cân (8%).

Tiêu hóa: ỉa chảy (4 - 10%), nôn (7%), chán ăn (6%), táo bón (5%), tăng cảm giác thèm ăn (3%), khó tiêu hóa.

Niệu - dục: nhiễm khuẩn đường niệu.

Gan: bilirubin tăng (5 - 7%).

Cơ xương: đau lưng (9%), đau chi dưới (9%), viêm xương khớp (6%), yếu cơ (6%), loãng xương (5%), gãy xương bệnh lý (4%), loạn cảm (3%), hội chứng ống cổ tay (2%), chuột rút (2%).

Mắt: rối loạn nhìn (5%).

Thận: creatinin tăng (6%).

Hô hấp: khó thở (10%), ho (6%), viêm phế quản, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: hội chứng giống cúm (6%), tăng tiết mồ hôi (6%), phù bạch huyết, nhiễm khuẩn.

**Các ADR khác**

Suy tim. Quá sản nội mạc tử cung. Tăng GGT. Bệnh thần kinh.

Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (ở bệnh nhân bị ung thư giai đoạn muộn).

Hư xương sụn, huyết khối tắc mạch, tăng transaminase, co quắp ngón tay, polyp tử cung.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Phần lớn các ADR được cho là do giảm estrogen. Theo dõi biểu hiện của các tác dụng phụ và điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Đề phòng loãng xương: Theo dõi mật độ xương, bổ sung vitamin D và calci trong khẩu phần.

**Liều lượng và cách dùng**

Uống thuốc sau bữa ăn. Liều uống: 25 mg/ngày; uống 1 lần. Phải duy trì uống thuốc cho đến khi có bằng chứng khối u giảm.

Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn sớm phải dùng thuốc trong thời gian dài tới 5 năm theo trị liệu hỗ trợ tiếp nối (tamoxifen được tiếp theo bằng exemestan). Nếu khối u tái phát thì ngừng exemestan.

Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn muộn phải dùng exemestan cho đến khi nào có dấu hiệu bệnh tiến triển tốt.

Bệnh nhân cần được bổ sung vitamin D và calci.

**Tương tác thuốc**

Các thuốc kích thích isoenzym CYP3A4 (ví dụ: rifampicin,

phenytoin, deferasirox) làm giảm nồng độ exemestan. Cần tăng liều exemestan lên 50 mg/ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này.

*Hypericum perforatum* (cỏ St.John) làm giảm nồng độ exemestan. Không dùng *Cimicifuga racemosa* (thăng ma), *Angelica sinensis* (đương quy) cho người bị ung thư vú phụ thuộc estrogen.

Không dùng đồng thời với các thuốc có estrogen vì các thuốc này làm mất tác dụng của exemestan.

Exemestan làm giảm nồng độ và tác dụng của maraviroc (thuốc ngăn HIV xâm nhập vào lympho T CD4 do chặn receptor CCR5).

#### Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với exemestan. Nếu nghi ngờ uống quá liều thì cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ (ví dụ, bồi phụ nước, điện giải trong trường hợp nôn/ia chày nặng).

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

## EZETIMIB

**Tên chung quốc tế:** Ezetimibe.

**Mã ATC:** C10AX09

**Loại thuốc:** Thuốc hạ lipid huyết.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 10 mg.

#### Dược lực học

Ezetimib là một thuốc hạ lipid mới có tác dụng ức chế chọn lọc hấp thu cholesterol ở ruột và các sterol thực vật có liên quan. Ezetimib là chất có hoạt tính, dùng đường uống và có cơ chế hoạt động khác với các thuốc giảm cholesterol khác (ví dụ: statin, chất tạo phức với acid mật resin, dẫn xuất acid fibric và stanol thực vật). Dịch phân tử của ezetimib là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), có vai trò cho sự hấp thu cholesterol và phytosterol tại ruột.

Ezetimib chỉ tác động tại điểm bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm phân bố cholesterol từ ruột đến gan, dẫn đến giảm dự trữ cholesterol trong gan và tăng độ thanh thải cholesterol trong máu; cơ chế khác biệt này bổ sung cho tác dụng của statin và fibrat. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế hấp thu cholesterol ở ruột tới 54% so với giả dược.

Ezetimib ức chế sự hấp thu cholesterol mà không ảnh hưởng đến việc hấp thu triglycerid, acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol hoặc vitamin tan trong chất béo như vitamin A và D.

Ezetimib đơn trị liệu hoặc phối hợp với statin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và tăng lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng cholesterol máu.

Sử dụng ezetimib phối hợp với statin có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và có tiền sử hội chứng vành cấp.

#### Dược động học

Sau khi uống, khoảng 93% ezetimib được hấp thu nhanh chóng và kết hợp với phenolic glucuronid (ezetimib-glucuronid).  $C_{max}$  đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 - 12 giờ đối với ezetimib. Sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib khó xác định vì chất này hầu như không tan trong nước pha tiêm.

Thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimib, tuy nhiên bữa ăn

nhiều chất béo có thể làm tăng  $C_{max}$  của thuốc.

Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết với protein huyết tương > 90%.

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp với glucuronid (phản ứng pha II) thành dạng có hoạt tính, bài tiết qua mật và thận. Ezetimib chiếm 10 - 20% và ezetimib-glucuronid chiếm 80 - 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid được thải trừ chậm do có chu kỳ gan ruột với nửa đời thải trừ khỏi huyết tương khoảng 22 giờ. Sau khi uống  $^{14}C$ -ezetimib (20 mg), 93% ezetimib xuất hiện trong huyết tương. Khoảng 78% bài xuất qua phân và 11% qua nước tiểu trong vòng 10 ngày sau khi dùng thuốc (69% ezetimib trong phân và 9% ezetimib-glucuronid trong nước tiểu). Sau 48 giờ, không còn phát hiện ezetimib trong huyết tương.

#### Chỉ định

*Tăng lipid huyết nguyên phát*

Đơn trị liệu: Kết hợp cùng chế độ ăn để điều trị cho bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (tăng lipid máu có tính chất gia đình dị hợp tử hoặc không có tính chất gia đình) nếu có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Phối hợp với thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) và chế độ ăn cho những bệnh nhân tăng lipid huyết nguyên phát (tăng lipid huyết có tính chất gia đình dị hợp tử hoặc không có tính chất gia đình) không đáp ứng tốt với đơn trị bằng statin.

Phối hợp với fenofibrat và chế độ ăn cho những bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp.

Ezetimib cùng với statin làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc tiền sử hội chứng vành cấp.

*Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH)*

Phối hợp ezetimib với statin và chế độ ăn cho bệnh nhân mắc HoFH hoặc với các biện pháp hạ lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương LDL).

*Sitosterolemia đồng hợp tử (Phytosterolemia)*

Ezetimib kết hợp chế độ ăn trên những bệnh nhân mắc bệnh sitosterolemia có tính chất gia đình đồng hợp tử.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với ezetimib hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Ezetimib phối hợp với statin bị chống chỉ định trong khi mang thai và cho con bú.

Ezetimib phối hợp với statin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, cyclosporin, danazol hoặc gemfibrozil.

#### Thận trọng

Thận trọng khi dùng cùng với statin và fibrat.

*Enzym gan*

Trong một số nghiên cứu, ezetimib phối hợp với statin làm tăng transaminase kéo dài  $\geq 3$  lần giới hạn bình thường trên. Khi ezetimib được dùng cùng với statin, các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện khi bắt đầu điều trị và theo các khuyến cáo của statin.

*Suy gan*

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Những tác động của ezetimib trên bệnh nhân suy gan vừa và nặng (Child-Pugh B và C) chưa được biết rõ nên không khuyến cáo sử dụng ezetimib trên những bệnh nhân này.

*Bệnh cơ xương*

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng phối hợp ezetimib với statin hoặc fibrat, hiếm khi do dùng ezetimib đơn độc. Khi nghi ngờ hoặc