

các bọt khí, làm vỡ hoặc kết tụ chúng lại và bị tống ra ngoài, nhờ đó có tác dụng chống đầy hơi. Vì vậy, simeticon có tác dụng làm giảm các triệu chứng liên quan đến có quá nhiều khí ở đường tiêu hóa gây ra ở cả người lớn và trẻ em, như khi nuốt phải nhiều khí vào dạ dày hoặc có một số chất khí được tạo ra ở ruột do sự giáng hóa của những thức ăn không được tiêu hóa bởi các vi khuẩn ruột. Simeticon còn được dùng ở dạng kết hợp với thuốc kháng acid, thuốc chống co thắt và enzym tiêu hóa.

Dược động học

Simeticon có tính trơ về sinh lý. Sau khi uống, thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, cũng không cản trở bài tiết acid dạ dày hoặc hấp thu các chất dinh dưỡng. Simeticon được thải trừ dưới dạng không biến đổi trong phân.

Chỉ định

Giảm triệu chứng đầy hơi, trướng bụng và các triệu chứng khác liên quan đến quá nhiều khí ở đường tiêu hóa.

Simeticon không còn được FDA cấp phép lưu hành ở Mỹ do liên quan đến độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với simeticon.

Thùng hoặc tắc ruột (đã biết hoặc nghi ngờ).

Thận trọng

Thận trọng khi dùng simeticon để điều trị cơn đau bụng ở trẻ nhỏ. Không dùng quá liều khuyến cáo.

Tránh đồ uống có carbonat (soda hoặc nước ngọt) hoặc các thức ăn có thể làm tăng lượng khí trong dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua được nhau thai hay không, nhưng do hấp thu của simeticon qua ruột bị hạn chế, điều đó làm giảm khả năng phơi nhiễm đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không biết simeticon có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, cũng không có báo cáo về dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Cần cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi sử dụng thuốc này cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tiêu hóa: ỉa chảy (nhẹ), buồn nôn, nôn, ợ.

Hiếm gặp

Táo bón, phản ứng quá mẫn như phát ban, viêm ngứa, phù mắt, phù lưỡi, khó thở.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Simeticon dùng đường uống. Dạng viên nhai phải nhai kỹ trước khi nuốt. Dạng nang mềm chứa dịch lỏng không được nhai. Lắc kỹ dung dịch thuốc uống trước khi dùng. Uống thuốc vào sau các bữa ăn và trước khi đi ngủ.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 40 - 125 mg/lần, 4 lần/ngày. Dùng thuốc cần có sự theo dõi của thầy thuốc. Liều cao hơn liều bình thường cũng đã được dùng. Liều tối đa khi tự điều trị là 500 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 12 tuổi: 40 mg/lần, 4 lần/ngày. Liều tối đa khi tự điều trị là 240 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: 20 mg/lần, 4 lần/ngày. Liều tối đa khi tự điều trị là 120 mg/ngày.

Trước khi nội soi dạ dày hoặc chụp X-quang ruột, người lớn dùng một liều 67 mg simeticon trong 2,5 ml nước, dưới dạng hỗn dịch uống, phụ với nước bơm làm sạch bóng khí trong quá trình nội soi tiêu hóa.

Tương tác thuốc

Levothyroxin: Có thể làm giảm hấp thu levothyroxin, dẫn đến giảm hiệu quả của levothyroxin, gây giảm năng tuyến giáp. Nếu dùng đồng thời hai thuốc này phải uống cách nhau ít nhất 4 giờ. Theo dõi mức TSH và/hoặc các đánh giá khác về chức năng tuyến giáp khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng dùng simeticon khi điều trị levothyroxin.

Quá liều và xử trí

Không có ghi nhận trường hợp quá liều. Về lý thuyết, táo bón có thể xảy ra nếu quá liều. Điều trị bằng cách bổ sung chất lỏng và theo dõi bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2018.

SIMVASTATIN

Tên chung quốc tế: Simvastatin.

Mã ATC: C10AA01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dược lực học

Simvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc với hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, enzym xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Simvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein do ức chế tổng hợp HMG-CoA reductase, cholesterol và tăng số lượng các receptor LDL trên bề mặt tế bào gan nhằm cải thiện sự hấp thu và dị hóa LDL.

Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Hơn nữa, simvastatin làm tăng vừa phải HDL-C và giảm triglycerid huyết tương. Kết quả của các thay đổi này là giảm tỷ lệ cholesterol toàn phần/HDL-C và tỷ lệ LDL-C/HDL-C.

Dược động học

Hấp thu: Ở người, simvastatin hấp thu tốt và trải qua chuyển hóa lần đầu rộng rãi tại gan. Sinh khả dụng của acid beta-hydroxy khi vào vòng tuần hoàn sau một liều simvastatin uống là khoảng dưới 5% liều dùng. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu simvastatin. Không có sự tích lũy thuốc sau khi sử dụng nhiều liều.

Phân bố: Simvastatin và chất chuyển hóa còn hoạt tính gắn chủ yếu với protein huyết tương ở người (> 95%).

Chuyển hóa và thải trừ: Simvastatin là một lacton không có hoạt tính, được thủy phân thành dạng acid beta-hydroxy có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase tại gan.

Simvastatin là cơ chất của CYP3A4, chất chuyển hóa chủ yếu của simvastatin có mặt trong huyết tương là acid beta-hydroxy và 4 chất chuyển hóa còn hoạt tính khác. Khi sử dụng simvastatin gần phóng xạ, 13% được thải trừ qua nước tiểu và 60% qua phân trong vòng 96 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch là 1,9 giờ.

Quản thể đặc biệt

Đa hình SLCO1B1: Người mang gen SLCO1B1 alen c.521T > C có hoạt tính OATP1B1 thấp. Nồng độ trung bình trong huyết tương (AUC) của chất chuyển hóa chính simvastatin acid là 120% ở người mang alen C dị hợp tử và 221% ở người mang gen đồng hợp tử so với người bình thường. Những bệnh nhân đa hình SLCO1B1 có nguy cơ gia tăng nồng độ simvastatin acid có thể dẫn tới tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân.

Suy thận: Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), nồng độ huyết tương của các chất ức chế toàn diện cao hơn xấp xỉ 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng đơn liều một chất ức chế enzym HMG-CoA reductase.

Chỉ định

Rối loạn lipid huyết

Dùng thuốc kết hợp với chế độ ăn kiêng để điều trị tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc rối loạn lipid huyết hỗn hợp, khi chế độ ăn kiêng và các phương pháp điều trị không dùng thuốc (như tập thể dục, giảm cân) không đáp ứng đầy đủ.

Dùng trong điều trị tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH), đây được coi là liệu pháp kết hợp với chế độ ăn kiêng và các trị liệu làm giảm lipid huyết khác (như lọc LDL) hoặc nếu các trị liệu này không phù hợp.

Dự phòng tim mạch

Để giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và giảm tình trạng bệnh tật ở bệnh nhân có xơ vữa động mạch có triệu chứng hoặc đái tháo đường, với mức cholesterol bình thường hoặc tăng cao, đây được coi là liệu pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác và hỗ trợ các liệu pháp bảo vệ tim mạch khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với simvastatin.

Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài mà không giải thích được.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Dùng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, thuốc ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các thuốc có chứa cobicistat).

Dùng kết hợp với gemfibrozil, cyclosporin hoặc danazol.

Dùng kết hợp lomitapid với simvastatin liều > 40 mg ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử.

Thận trọng

Bệnh cơ/tiêu cơ vân

Simvastatin cũng như các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase khác, đôi khi gây bệnh cơ, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ như phụ nữ, bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận, biểu hiện bằng đau cơ, nhạy cảm đau, yếu cơ kèm theo tăng creatine kinase (CK) quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Bệnh cơ có khi biểu hiện ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, nhưng hiếm khi tử vong.

Cũng như các thuốc ức chế enzym khử HMG-CoA khác, nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều simvastatin.

Nguy cơ bệnh lý cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg so với các trị liệu cơ bản statin khác với hiệu quả giảm LDL-C tương tự. Do đó, chỉ dùng simvastatin liều 80 mg cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch mà không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ. Ở những bệnh nhân đang dùng simvastatin liều 80 mg mà cần một thuốc có khả năng gây tương tác thì nên dùng simvastatin liều thấp hơn hoặc thay bằng trị liệu nền statin ít có khả năng tương tác thuốc - thuốc hơn.

Cần thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân. Trước khi bắt đầu điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, thiếu năng tuyến giáp không kiểm soát, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao

tuổi (≥ 65 tuổi) và bệnh nhân nữ. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng. Nếu kết quả xét nghiệm CK tăng lên đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Ảnh hưởng trên gan

Một số ít người dùng simvastatin có tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (quá 3 lần mức giới hạn trên của mức cho phép). Khi ngừng thuốc, thông thường mức transaminase hạ dần tới nồng độ ban đầu. Tăng transaminase không kèm vàng da hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác.

Khuyến cáo đánh giá chức năng gan trước và sau khi dùng thuốc nếu lâm sàng đòi hỏi. Cần làm thêm thử nghiệm trước khi điều chỉnh tăng liều lên 80 mg/ngày, 3 tháng sau khi tăng liều lên 80 mg/ngày và sau đó phải thử định kỳ đều đặn (mỗi nửa năm) trong năm đầu điều trị.

Đã có một số báo cáo hiếm gặp về suy gan gây tử vong và không tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, bao gồm simvastatin. Nếu có tổn thương gan nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin huyết hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị với simvastatin, phải ngừng ngay quá trình điều trị. Nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác, không được điều trị tiếp với simvastatin.

Sử dụng thận trọng ở người uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Sử dụng ở người cao tuổi

Điều trị simvastatin liều 80 mg/ngày làm tăng nguy cơ bệnh cơ ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Bệnh đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, statin có thể gây ra một tình trạng tăng đường huyết mà cần được điều trị đái tháo đường chính thức. Tuy nhiên, sự giảm nguy cơ tim mạch với statin trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin.

Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một vài statin, bao gồm simvastatin, đặc biệt là với liều pháp kéo dài. Các dấu hiệu có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng dùng statin.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng simvastatin khi mang thai.

Chưa xác định được độ an toàn ở người mang thai. Một số báo cáo đã ghi nhận về các dị tật bẩm sinh ở trẻ có mẹ đã dùng thuốc ức chế HMG-CoA-reductase trong thai kỳ.

Mặc dù chưa rõ tỷ lệ các bất thường bẩm sinh ở trẻ mới sinh từ các bà mẹ uống simvastatin, nhưng mẹ dùng simvastatin có thể làm giảm mức mevalonat ở thai, mevalonat là tiền chất trong sinh tổng hợp cholesterol. Vì vậy, không dùng simvastatin khi mang thai, khi muốn có thai hoặc nghi có thai phải ngừng uống simvastatin suốt trong thai kỳ hoặc ngừng cho đến khi chắc chắn là không có thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ simvastatin và các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa người hay không. Tuy nhiên, một lượng nhỏ các statin khác được bài tiết vào sữa. Vì nguy cơ gây ra những phản ứng phụ nghiêm trọng, chống chỉ định sử dụng simvastatin ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp

Máu: thiếu máu.

Hệ thần kinh: đau đầu, dị cảm, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại biên.

Gan mật: viêm gan/vàng da.

Da và mô dưới da: phát ban, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp, đau cơ, chuột rút.

Toàn thân: suy nhược.

Xét nghiệm: tăng transaminase huyết thanh (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, gama-glutamyl transpeptidase), tăng phosphatase kiềm; tăng mức CK trong huyết thanh.

Rất hiếm gặp

Tâm thần: mất ngủ.

Hệ thần kinh: suy giảm trí nhớ.

Gan mật: suy gan gây tử vong và không gây tử vong.

Chưa xác định được tần suất

Trầm cảm, bệnh phổi kẽ, bệnh dây chằng, bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch, rối loạn chức năng cương dương, tăng nồng độ HbA1c và glucose huyết thanh lúc đói, rối loạn giấc ngủ bao gồm ác mộng, rối loạn tinh dục, đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời và xem xét ngừng simvastatin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng. Liều simvastatin mở rộng từ 5 đến 80 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người, nếu cần thiết.

Khi cần điều chỉnh liều lượng, cần tuân thủ khoảng cách ít nhất 4 tuần, tối đa là 80 mg/ngày và uống một lần duy nhất vào buổi tối.

Liều 80 mg chỉ khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ.

Liều không vượt quá 10 mg/ngày nếu phối hợp với các fibrat ngoại trừ gemfibrozil và fenofibrat (xem Chống chỉ định và Tương tác thuốc), verapamil, diltiazem, dronedaron. Liều không vượt quá 20 mg/ngày nếu phối hợp với amiodaron, elbasvir, grazoprevir, amlodipin, ranolazin.

Dự phòng ở người có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành hoặc đang có bệnh mạch vành

Liều khởi đầu thông thường là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối ở người có nguy cơ cao bệnh mạch vành (có hoặc không có tăng lipid huyết), như ở người bệnh đái tháo đường, người có tiền sử đột quỵ hoặc bệnh khác về mạch máu não, bệnh mạch ngoại biên hoặc đang có bệnh mạch vành. Vẫn cần theo chế độ dinh dưỡng và tập luyện thể lực khi dùng thuốc.

Rối loạn lipid huyết (nhưng không thuộc loại có nguy cơ nêu trên)

Liều khởi đầu thông thường là 10 - 20 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người cần giảm mạnh LDL-C (> 45%) có thể khởi đầu với liều 20 - 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người chỉ có tăng cholesterol huyết từ mức nhẹ tới trung bình có thể khởi đầu bằng liều hàng ngày 10 mg.

Tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử

Dựa trên dữ liệu lâm sàng, liều khuyến cáo là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Liều 80 mg chỉ khuyến cáo khi có lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Simvastatin còn dùng để hỗ trợ các biện pháp khác làm hạ lipid huyết (ví dụ như gạn tách LDL-C) cho những người bệnh này hoặc khi những biện pháp đó không thực hiện được.

Người suy gan: Chống chỉ định dùng simvastatin ở bệnh nhân bị bệnh gan thể hoạt động, bao gồm tăng nồng độ transaminase kéo

dài không rõ nguyên nhân.

Người suy thận: Không nhất thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận do simvastatin ít đào thải qua thận. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), cân nhắc kỹ trước khi cho liều lớn hơn 10 mg/ngày.

Người cao tuổi: Thận trọng khi sử dụng simvastatin ở người cao tuổi, có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi điều trị với liều 80 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống chỉ định phối hợp:

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ do làm giảm đào thải simvastatin. Chống chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc được cho là có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV-protease, boceprevir, telaprevir, nefazodon hoặc các thuốc có chứa cobicistat).

Gemfibrozil, cyclosporin hoặc danazol.

Các thuốc khác:

Các fibrat khác: Không được sử dụng gemfibrozil kết hợp với simvastatin do làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ vân. Thận trọng kết hợp fibrat với simvastatin (kể cả fenofibrat) do cũng có nguy cơ bệnh lý cơ vân, mặc dù thấp hơn so với gemfibrozil.

Niacin (acid nicotinic) (≥ 1 g/ngày): Đã có trường hợp bị bệnh cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid.

Colchicin: Đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colchicin với simvastatin ở những bệnh nhân suy thận.

Các tương tác khác:

Nước ép bưởi chùm chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế được CYP3A4, nên có thể làm tăng nồng độ các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4.

Simvastatin có thể làm tăng nhẹ tác dụng của thuốc chống đông máu nhóm coumarin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã gặp một số trường hợp uống quá liều, liều uống cao nhất là 3,6 g. Tất cả người ngộ độc đều hồi phục không để lại di chứng.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ loại bỏ thuốc chưa được hấp thu qua đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành điều trị hỗ trợ, khi cần.

Cập nhật lần cuối: 2018.

SITAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Sitagliptin.

Mã ATC: A10BH01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Sitagliptin phosphat: viên nén, viên nén bao phim 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Sitagliptin phosphat trong phối hợp cố định: viên nén, viên bao phim 50 mg sitagliptin với 500 mg metformin hydroclorid, 50 mg sitagliptin với 850 mg metformin hydroclorid, 50 mg sitagliptin với 1 g metformin hydroclorid.

Dược lực học

Sitagliptin ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin