

**VALSARTAN**

**Tên chung quốc tế:** Valsartan.

**Mã ATC:** C09CA03.

**Loại thuốc:** Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 40 mg, 80 mg, 160 mg.

Viên nang: 40 mg, 80 mg, 160 mg.

Dung dịch: 3 mg/ml.

**Dược lực học**

**Cơ chế tác dụng:** Valsartan là chất đối kháng chọn lọc thụ thể AT1 của angiotensin II. Angiotensin II được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của enzym chuyển angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là chất co mạch chính của hệ renin-angiotensin và cũng kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron gây giữ natri.

Valsartan ngăn chặn tác dụng co mạch và bài tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn chặn có chọn lọc liên kết angiotensin II với thụ thể AT1 trong nhiều mô, chẳng hạn như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, do vậy có tác dụng làm giảm huyết áp. Valsartan có ái lực lên thụ thể AT1 gấp 20 000 lần so với ái lực lên thụ thể AT2.

Valsartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giải phóng bradykinin và các kinin khác, do vậy ít liên quan tới phản ứng ho.

**Tác dụng dược lý:**

Valsartan ức chế tác dụng gây tăng huyết áp của angiotensin II. Liều 80 mg ức chế tác dụng tăng huyết áp 80% lúc đạt đỉnh với khoảng 30% ức chế kéo dài cho tới 24 giờ.

Loại trừ tác dụng phản hồi ngược âm tính của angiotensin II làm tăng nồng độ renin huyết tương lên 2 - 3 lần do vậy làm tăng nồng độ angiotensin II ở bệnh nhân tăng huyết áp. Sau khi uống valsartan, nồng độ aldosteron huyết tương giảm tối thiểu, ít có tác dụng lên nồng độ kali huyết thanh.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Nồng độ đỉnh trong huyết tương của valsartan đạt được trong 2 - 4 giờ sau khi uống liều đơn. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 23%. Khi dùng valsartan cùng với thức ăn, diện tích dưới đường cong (AUC) trong huyết tương của valsartan giảm 48% mặc dù khoảng 8 giờ sau khi dùng, nồng độ valsartan trong huyết tương tương tự nhau giữa uống thuốc sau khi ăn và khi đói. Tuy nhiên, AUC giảm không làm giảm tác dụng điều trị đáng kể trên lâm sàng, vì vậy có thể dùng valsartan cùng hoặc không cùng với thức ăn.

**Phân bố:** Thể tích phân bố khi ở trạng thái ổn định là 17 lít, cho thấy valsartan không phân bố quá rộng rãi vào mô. Valsartan gắn nhiều vào protein huyết tương (94 - 97%), chủ yếu là albumin.

**Chuyển hóa:** Valsartan ít được chuyển hóa, chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxy đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (ít hơn 10% AUC valsartan). Chất chuyển hóa này không có tác dụng dược lý.

**Thải trừ:** Valsartan được thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 83% liều dùng) và nước tiểu (khoảng 13% liều dùng), chủ yếu là ở dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải trong huyết tương là khoảng 2 lít/giờ và độ thanh thải trên thận là 0,62 lít/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn phần). Nửa đời thải trừ của valsartan là 6 giờ. Dược động học của valsartan là tuyến tính trong các mức liều điều trị.

**Quần thể đặc biệt:**

**Người già:** Mức tiếp xúc toàn thân đối với valsartan cao hơn ở một số người cao tuổi so với người trẻ tuổi, tuy nhiên không ảnh hưởng tới hiệu quả và an toàn của thuốc trong lâm sàng.

**Suy gan:** 70% lượng valsartan được bài tiết qua đường mật ở dạng không biến đổi. AUC của valsartan ở bệnh nhân xơ gan mật hoặc tắc mật tăng gấp đôi.

**Suy thận:** Không có mối liên quan giữa tiếp xúc toàn thân với valsartan và mức độ suy thận. Valsartan gắn mạnh vào protein huyết tương và không được thải trừ qua lọc máu.

**Chỉ định**

Tăng huyết áp ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

Suy tim (độ II - IV theo phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York - NYHA) ở người lớn nhằm làm giảm nguy cơ nhập viện.

Điều trị sau khi bị nhồi máu cơ tim đã ổn định về lâm sàng nhằm cải thiện sự sống còn ở người lớn.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với valsartan.

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Bệnh nhân xơ gan nặng, xơ gan mật, tắc mật.

Phối hợp với sản phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

**Thận trọng**

**Tăng kali huyết:** Hiện tượng này thường nhẹ và thoáng qua, hay xảy ra ở bệnh nhân suy thận từ trước. Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, các sản phẩm thay thế muối chứa kali, hoặc thuốc khác gây tăng nồng độ kali (như heparin, ...). Cần thực hiện theo dõi nồng độ kali huyết một cách thích hợp.

**Suy thận:** Thận trọng khi sử dụng valsartan ở người có mức lọc creatinin < 10 ml/phút đang lọc thận nhân tạo. Không sử dụng đồng thời valsartan với thuốc ức chế enzym chuyển hoặc aliskiren ở bệnh nhân suy thận.

**Suy gan:** Ở bệnh nhân suy gan nhẹ tới vừa không có tắc mật, nên sử dụng thận trọng valsartan.

**Mất natri và/hoặc mất dịch:** Ở bệnh nhân bị mất natri và/hoặc mất dịch trầm trọng như đang điều trị thuốc lợi tiểu liều cao, có thể gặp hạ huyết áp triệu chứng xảy ra sau khi khởi đầu điều trị bằng valsartan. Mất natri và/hoặc mất dịch cần được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng valsartan, như giảm liều thuốc lợi tiểu.

**Hẹp động mạch thận:** Nên theo dõi urê và creatinin huyết do các thuốc ảnh hưởng tới hệ renin - angiotensin - aldosteron có thể gây ảnh hưởng tới hai chỉ số trên.

**Cường aldosteron nguyên phát:** Không nên sử dụng valsartan vì hệ renin - angiotensin không được hoạt hóa.

**Có thai:** Không nên sử dụng valsartan khi có thai. Nếu phát hiện có thai, ngay lập tức ngừng sử dụng valsartan và thay thế liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác.

**Sau nhồi máu cơ tim:** Không sử dụng phối hợp valsartan với các thuốc ức chế enzym chuyển.

**Phù mạch:** Ngừng ngay lập tức valsartan khi có phù mạch tiến triển, không sử dụng lại valsartan.

**Ức chế kép hệ renin - angiotensin:** Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời thuốc đối vận thụ thể angiotensin (ARB), bao gồm valsartan, với các thuốc khác phong tỏa hệ RAS như thuốc ức chế enzym chuyển (ACEI) hoặc aliskiren.

**Thời kỳ mang thai**

Valsartan có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Sử dụng thuốc tác dụng lên hệ renin - angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ có thể làm giảm chức năng thận của thai nhi và tăng nguy cơ trẻ sơ sinh bị dị tật và tử vong. Khi phát hiện có thai, cần nhắc điều trị bằng thuốc thay thế và ngừng dùng valsartan.

DTQGVN 3

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa rõ có phải valsartan được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do valsartan được bài tiết vào sữa của chuột cống nuôi con bú, không nên dùng valsartan ở bà mẹ đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Tần suất của các ADR không liên quan đến liều dùng hoặc thời gian điều trị và cũng cho thấy không có liên quan với giới tính, tuổi tác hoặc chủng tộc.

**Đối với chỉ định tăng huyết áp**

*Ít gặp*

Thần kinh: chóng mặt.

Hô hấp: ho.

Tiêu hóa: đau bụng.

Toàn thân: mệt mỏi.

*Chưa xác định được tần suất*

Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, quá mẫn, tăng kali huyết, hạ natri huyết, viêm mạch máu, xét nghiệm chức năng gan bất thường bao gồm tăng bilirubin huyết, phù mạch, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa, đau cơ, giảm chức năng thận và suy thận, tăng creatinin huyết.

**Đối với chỉ định suy tim và sau nhồi máu cơ tim**

*Thường gặp*

Mạch máu: hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế.

Thần kinh: chóng mặt, chóng mặt khi thay đổi tư thế.

Thận, tiết niệu: giảm chức năng thận và suy thận.

*Ít gặp*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng kali huyết.

Thần kinh: ngất, đau đầu.

Tim: suy tim.

Hô hấp: ho.

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Da và mô dưới da: phù mạch.

Thận, tiết niệu: suy thận cấp, tăng creatinin huyết.

Toàn thân: suy nhược, mệt mỏi.

*Chưa xác định được tần suất*

Giảm tiểu cầu, quá mẫn, viêm mạch máu, xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm da bóng nước, phát ban, ngứa, đau cơ, tăng urê huyết.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời. Xem xét ngừng valsartan và sử dụng các thuốc khác thay thế.

**Liều lượng và cách dùng**

*Cách dùng:* Uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

*Tăng huyết áp:* Trong điều trị tăng huyết áp, người lớn, liều khởi đầu là 80 mg, ngày 1 lần. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong khoảng 2 tuần và đạt tối đa sau 4 tuần. Ở bệnh nhân huyết áp không đạt mục tiêu, có thể tăng liều lên 160 mg/ngày và tới tối đa là 320 mg/ngày.

*Sau nhồi máu cơ tim:* Ở bệnh nhân ổn định lâm sàng, có thể khởi đầu điều trị tại thời điểm 12 giờ sau khi nhồi máu cơ tim. Liều khởi đầu là 20 mg, ngày 2 lần, có thể tăng lên 40 mg, 80 mg và 160 mg ngày hai lần trong vài tuần. Liều tối đa là 160 mg, ngày 2 lần. Nếu triệu chứng tụt huyết áp xảy ra, cân nhắc giảm liều.

*Suy tim:* Liều khởi đầu khuyến cáo là 40 mg, ngày 2 lần. Tăng liều lên 80 mg hoặc 160 mg ngày 2 lần được thực hiện cách nhau ít nhất sau 2 tuần cho tới khi đạt liều tối đa. Liều tối đa là 320 mg/ngày chia làm nhiều lần. Cân nhắc giảm liều khi sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu.

*Người suy thận:* Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm

chức năng thận có mức lọc creatinin > 10 ml/phút.

*Người suy gan:* Ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ tới vừa, không bị tắc mật thì liều không nên quá 80 mg. Chống chỉ định sử dụng valsartan ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc tắc mật.

*Người già:* Không cần chỉnh liều.

*Trẻ em:*

Trẻ em tăng huyết áp:

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 - 18 tuổi: Liều khởi đầu là 40 mg ngày một lần đối với trẻ < 35 kg và 80 mg ngày một lần với trẻ ≥ 35 kg. Nên điều chỉnh liều dựa vào đáp ứng huyết áp và dung nạp. Liều tối đa ở trẻ < 35 kg là 80 mg/ngày, từ 35 - dưới 80 kg là 160 mg/ngày, từ 80 - 160 kg là 320 mg/ngày.

Trẻ em từ 6 - dưới 18 tuổi có suy thận: Không nên sử dụng valsartan ở trẻ suy thận có mức lọc creatinin < 30 ml/phút và đang lọc thận nhân tạo. Không cần điều chỉnh liều ở trẻ có mức lọc creatinin > 30 ml/phút.

Trẻ em từ 6 đến dưới 18 tuổi có suy gan: Chống chỉ định sử dụng valsartan ở trẻ em bị suy gan nặng, xơ gan mật hoặc tắc mật.

**Tương tác thuốc**

Thuốc phong tỏa kép hệ renin - angiotensin (RAS) bao gồm thuốc đối vận thụ thể của angiotensin, thuốc ức chế enzym chuyển, hoặc aliskiren: có thể liên quan đến gia tăng tỷ lệ tụt huyết áp, tăng kali huyết và thay đổi chức năng thận so với đơn trị liệu. Tránh sử dụng đồng thời thuốc đối vận thụ thể angiotensin (ARB) bao gồm valsartan - hoặc thuốc ức chế enzym chuyển (ACEI) với aliskiren ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút). Chống chỉ định sử dụng đồng thời ARB - bao gồm cả valsartan - hoặc ACEI với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Kali: Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton, triamteren, amilorid), các thuốc bổ sung kali hoặc các chất muối thay thế chứa kali hoặc các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết và ở bệnh nhân suy tim dẫn đến tăng creatinin huyết thanh. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc này là cần thiết thì cần phải theo dõi kali huyết thanh.

NSAID, bao gồm nhóm ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (ức chế COX-2): Có thể giảm tác dụng hạ áp khi sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II với các thuốc NSAID.

Lithi: Tăng có hồi phục nồng độ lithi trong máu và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế enzym chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II bao gồm cả valsartan. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu khi dùng kết hợp.

Các chất vận chuyển: Valsartan là một cơ chất của chất vận chuyển thuốc vào bên trong gan OATP1B1 và chất vận chuyển thuốc ra ngoài gan MRP2. Điều trị đồng thời các chất ức chế chất vận chuyển thuốc vào trong gan (như rifampicin, ciclosporin) hoặc chất vận chuyển ra ngoài gan (ritonavir) có thể làm tăng nồng độ valsartan trong cơ thể.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Giảm huyết áp rõ rệt, có thể dẫn tới giảm tri giác, ngừng tuần hoàn và sốc.

*Xử trí:* Phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc và mức độ nặng của triệu chứng. Ổn định tuần hoàn là ưu tiên hàng đầu, nếu tụt huyết áp xảy ra, đặt bệnh nhân nằm ngửa và tiến hành bù dịch. Valsartan không được loại trừ bằng lọc máu.

*Cập nhật lần cuối:* 2019.