

SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN CHÂU Á

Ds. Nguyễn Thị Phương Thảo

Bệnh nhân châu Á thường có phản ứng cao hơn với thuốc điều trị. Kết quả là liều lượng thuốc khuyến cáo ở các nước châu Á thường thấp hơn ở các nước phương Tây. Thực hành này mở rộng đến việc sử dụng thuốc tim mạch, bao gồm cả statin để điều trị rối loạn lipid máu. Các cuộc điều tra được động học đã ghi nhận nồng độ statin trong huyết tương ở người châu Á cao hơn so với người da trắng, mặc dù dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường cho tất cả các statin chưa xác định được bất kỳ vấn đề an toàn cụ thể nào, ngay cả khi statin được dùng với liều tương đương. Cơ chế tiềm tàng của việc tăng cường đáp ứng với statin ở người châu Á có liên quan đến sự khác biệt về mặt di truyền trong quá trình chuyển hóa statin ở cấp độ men gan và chất vận chuyển thuốc. Các nghiên cứu chỉ ra rằng liều statin thấp hơn giúp cải thiện lipid ở bệnh nhân châu Á tương đương với liều dùng cao hơn ở người da trắng. Vì vậy việc kê đơn liều khởi đầu thấp statin ở người châu Á là hợp lý trong khi các nghiên cứu về chủ đề này vẫn được tiếp tục [1]

Sự biến đổi di truyền trong chuyển hóa thuốc

Trong số các giai đoạn dược động học (hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ), quá trình trao đổi chất chịu sự thay đổi nhiều nhất giữa các bệnh nhân và giữa các chủng tộc, mặc dù sự khác biệt giữa các chủng tộc có thể tồn tại trong tất cả các giai đoạn. Các enzyme oxy hóa ở người liên quan đến chuyển hóa thuốc chủ yếu thuộc họ cytochrome P450 (CYP450) và các biến thể chủng tộc được đặc trưng rõ nhất trong quá trình chuyển hóa này. Sự khác biệt giữa người Đông Á và người da trắng đặc biệt đáng chú ý trong hoạt động của phân họ CYP450 2D6 và phân họ CYP450 2C, trong đó phổ biến có tính đa hình có ý nghĩa về mặt chức năng. Các biến thể đa hình trong các gen ảnh hưởng đến các enzyme này có thể làm giảm hoặc loại bỏ chúng hoặc tăng cường chúng, dẫn đến tốc độ thanh thải trao đổi chất khác nhau. Ví dụ, đối với CYP450 2D6, khoảng 1% người Đông Á có kiểu hình chuyển hóa kém, so với >7% người da trắng. Tuy nhiên, kiểu hình chuyển hóa chậm CYP450 2C19 hiện diện ở khoảng 16% người châu Á và chỉ ở khoảng 3% người da trắng [1]

Chuyển hóa CYP450 3A4 đặc biệt quan trọng vì 3A4 là dạng đồng phân chiếm ưu thế của CYP450; khoảng 50% thuốc thường kê đơn được chuyển hóa qua con đường này. Mặc dù đã ghi nhận sự khác biệt về tần số alen của CYP450 3A giữa người châu Á và người da trắng, nhưng sự khác biệt liên quan đến chuyển hóa thuốc vẫn chưa quan sát được một cách nhất quán. Tuy nhiên, một nghiên cứu

gần đây về liệu pháp simvastatin ở bệnh nhân Trung Quốc bị rối loạn lipid máu cho thấy CYP450 3A4*4 có liên quan đến sự suy giảm chức năng trong hoạt động của enzyme, dẫn đến giảm đáng kể cholesterol toàn phần và chất béo trung tính, nhưng không ảnh hưởng đến lipoprotein mật độ thấp (LDL) cholesterol. Trong số các statin, lovastatin, simvastatin và atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP450 3A4, trong khi fluvastatin và một phần nhỏ rosuvastatin được chuyển hóa qua CYP450 2C9. Pravastatin không được chuyển hóa qua CYP450 [1]

Một yếu tố quyết định khác đến việc phân bố thuốc là protein xuyên màng P-glycoprotein, một bơm tổng thuốc được cho là làm giảm sinh khả dụng của nhiều loại thuốc và cũng ảnh hưởng đến sự phân phối thuốc trong cơ thể. P-glycoprotein có cơ chất chung chồng chéo với phân họ CYP450 3A4, và các thuốc được P-glycoprotein đưa ra ngoài và chuyển hóa qua CYP450 3A4 rất có thể cho thấy sự khác biệt về sinh khả dụng theo chủng tộc. Lovastatin, simvastatin và atorvastatin làm thay đổi hoạt động vận chuyển P-glycoprotein, trong khi pravastatin và rosuvastatin thì không [1]

Các polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP) cũng đã được chứng minh là có vai trò trong việc hấp thu statin ở gan. Nhiều dạng đa hình di truyền đã được xác định trong gen OATP-C và được phát hiện là khác nhau trong và giữa các nhóm dân tộc. Ví dụ, ở những đối tượng người Nhật khỏe mạnh, độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải ngoài thận của một liều pravastatin 10 mg duy nhất nhỏ hơn đáng kể ($p < 0,05$) ở những đối tượng có biến thể OATP-C là OATP-C*15. Pravastatin và rosuvastatin (và có thể là atorvastatin, lovastatin và simvastatin) được vận chuyển bởi OATP-C (OATP1B1) và có thể liên quan đến việc tế bào gan chậm hấp thu [1]

Yếu tố di truyền chính quyết định đến dược động học của rosuvastatin là đa hình 421C>A trong gen vận chuyển thuốc ABCG2. Những người mang alen biến thể có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương cao gấp 2 lần so với những người mang kiểu gen nguyên thủy (wild-type). Tác dụng giảm LDL-C của rosuvastatin cũng bị ảnh hưởng bởi biến thể di truyền. Đa hình ABCG2 ở người Đông Á phổ biến hơn người phương Tây, điều này dẫn tới sự khác biệt về dược động học và đáp ứng giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin giữa hai chủng tộc [2]

Tác dụng của liệu pháp Statin ở người châu Á

Chương trình DISCOVERY được thực hiện nhằm xác định khả năng giảm biến cố tim mạch khi sử dụng rosuvastatin, bao gồm một loạt các thử nghiệm trên 14.000 bệnh nhân tại một số quốc gia [3]. Ngoài ra, hiệu quả lâm sàng trong một số nhóm quần thể khác nhau và đáp ứng của lipid huyết với rosuvastatin và atorvastatin giữa người Trung Quốc và người da trắng cũng được phân tích [4].

Nghiên cứu này so sánh tỷ lệ thay đổi LDL-C khi sử dụng rosuvastatin và atorvastatin ở bệnh nhân tăng lipid máu loại IIa hoặc IIb giữa người Trung Quốc và người da trắng, được thực hiện bằng các nghiên cứu nhỏ như DISCOVERY-Hong Kong, DISCOVERY-Châu Á, DISCOVERY-Alpha, DISCOVERY-Netherlands, DISCOVERY-PENTA, DISCOVERY-UK, DISCOVERY-Triple Country, và các cơ sở dữ liệu khác. Mức giảm LDL-C với rosuvastatin (10 mg) ở bệnh nhân người Trung Quốc lớn hơn đáng kể so với người phương Tây (-52,8% so với -40,9 đến -49,7%) trong khi không có sự khác biệt đáng kể khi sử dụng atorvastatin (10 mg). Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy tương quan giữa liều statin và đáp ứng giảm LDL-C của rosuvastatin và atorvastatin tương tự ở người phương Tây và người Châu Á, trong khi liều statin ở người phương Tây cao hơn người Châu Á từ 3-4 lần [5]. Trong báo cáo này, để giảm > 40% LDL-C cần sử dụng atorvastatin liều 80 mg hoặc rosuvastatin liều 40 mg ở người phương Tây, trong khi để đạt kết quả tương tự đối với người Châu Á thì mức liều tương ứng là 18,9 mg hoặc 14,1 mg. Ngoài ra, thời gian cần sử dụng statin để hạ lipid máu ở người phương Tây dài hơn đáng kể so với người Châu Á. Cụ thể, thời gian sử dụng rosuvastatin để giảm LDL-C đến mức mục tiêu ở người Châu Âu so với người Châu Á lần lượt là 24,0 và 10,3 tháng. Thời gian này với atorvastatin lần lượt là 22,0 và 7,8 tháng (Bảng 1).

Bảng 1. So sánh sử dụng rosuvastatin và atorvastatin ở bệnh nhân Châu Á và phương Tây

	Rosuvastatin			Atorvastatin		
	Người Châu Á (N=304)	Người phương Tây (N=869)	p	Người Châu Á (N=366)	Người phương Tây (N=772)	p
LDL-C ban đầu	123,1 ± 14,6	124,2 ± 5,1	0,93	124,1 ± 12,7	129,8 ± 14,2	0,61
LDL-C sau đó	67,2 ± 13,8	61,9 ± 0,9	0,64	72,9 ± 14,2	73,1 ± 4,1	0,97
Tỷ lệ giảm LDL-C (%)	44,0 ± 4,8	49,9 ± 2,6	0,22	40,7 ± 5,5	43,0 ± 2,1	0,60
Liều statin (mg)	14,1 ± 4,9	40,0 ± 0,0	0,006	18,9 ± 2,9	80,0 ± 0,0	<0,001
Thời gian điều trị (tháng)	10,3 ± 3,7	24,0 ± 0,0	0,016	7,8 ± 2,2	22,0 ± 2,8	<0,001

Trong thực hành lâm sàng, liều tối đa atorvastatin tại Nhật Bản được khuyến cáo là 40 mg/ngày, trong khi mức liều này tại Hoa Kỳ là 80 mg/ngày. Cơ

quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng khuyến cáo giảm liều rosuvastatin ở bệnh nhân người Châu Á vì các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ thuốc trong máu ở người Châu Á cao gấp 2 lần so với người da trắng khi sử dụng cùng mức liều rosuvastatin. Liều tối đa các statin hiện có tại Nhật và các nước phương Tây được mô tả trong bảng 2 [2].

Bảng 2. Liều tối đa statin được khuyến cáo ở Nhật Bản và Hoa Kỳ

	Rosuvastatin	Pitavastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin
Nhật (mg)	20	4	40	20	20	60
Hoa Kỳ (mg)	40	4	80	80	80	80

Sự an toàn của Statin ở người dân châu Á

Hầu hết phản ứng có hại của statin đều liên quan đến liều dùng. Trong đó, bệnh nhân có nguy cơ tổn thương cơ lớn hơn khi sử dụng statin liều cao hơn. Cụ thể, tỷ lệ viêm cơ ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng của simvastatin lần lượt là 0,02%; 0,07% và 0,3% khi sử dụng thuốc với các mức liều 20 mg/ngày, 40 mg/ngày và 80 mg/ngày. Tính an toàn của rosuvastatin đã được chứng minh trong một thử nghiệm ở 17.802 người trưởng thành khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính trên cơ của rosuvastatin với liều 20 mg/ngày tương tự giả dược [6]. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi sử dụng rosuvastatin liều cao (40 mg) đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cơ. FDA khuyến cáo nên cân nhắc khởi đầu điều trị rosuvastatin ở mức 5 mg/ngày, đồng thời chỉ sử dụng liều lên đến 20 mg/ngày khi chưa đạt mục tiêu điều trị LDL-C với các mức liều thấp hơn ở bệnh nhân người Châu Á [7]. Thông tin sản phẩm của rosuvastatin lưu hành tại Anh cũng chống chỉ định sử dụng liều 40 mg với bệnh nhân người Châu Á [8]. Gần đây, Cục Quản lý Dược Việt Nam cũng đã có quyết định số 186/QĐ-QLD ngày 19/04/2022 về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường các thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg.

Phản ứng có hại liên quan đến cơ của statin vẫn là phản ứng có hại quan trọng – một trong những nguyên nhân chính dẫn đến không tuân thủ và/hoặc ngừng điều trị, góp phần gây ra biến cố tim mạch [9]. Các hội chứng liên quan đến cơ khi sử dụng statin bao gồm đau cơ, viêm cơ, yếu cơ, tổn thương cơ. Khi xuất hiện triệu chứng trên cơ, có thể đánh giá mối liên quan giữa thuốc và phản ứng có hại dựa vào thang điểm SAMS-CI (Statin-Associated Muscle Symptom

Clinical Index) (Hình 1) [10]. Để xử trí phản ứng cần ngừng sử dụng statin, đánh giá các nguyên nhân khác có thể dẫn tới phản ứng và xem xét thời gian cải thiện phản ứng. Tùy thuộc vào số điểm SAMS-CI và tình trạng hồi phục sau khi ngừng thuốc, có thể khởi đầu lại bằng statin đã sử dụng với liều thấp hơn, sử dụng chế độ liều cách ngày hoặc chuyển sang loại statin khác [11].

Sự phù hợp của liệu pháp Statin liều thấp ở người châu Á

Hiệu quả đã được chứng minh của statin trong việc giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở người châu Á, cùng với sự an toàn đã được chứng minh ở người châu Á, càng chứng minh cho việc sử dụng chúng ở người châu Á và các đối tượng gốc Á. Tuy nhiên, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ gần đây đã khuyên nên khởi đầu dùng rosuvastatin ở liều 5 mg/ngày ở bệnh nhân châu Á, lưu ý rằng ở những bệnh nhân này có sự liên quan đến khả năng tăng phơi nhiễm toàn thân với thuốc. Tại Nhật Bản, không có loại statin nào được phê duyệt ở liều cao nhất được phê duyệt tại Hoa Kỳ. Khi nghiên cứu về chuyển hóa statin ở người châu Á và các dân tộc khác vẫn tiếp tục, do đó, nên bắt đầu điều trị bằng statin cũ cũng như mới hơn ở liều thấp ở bệnh nhân châu Á và người Mỹ gốc Á. Ngay cả khi được động học không bị thay đổi, độ nhạy được lực học tiềm ẩn có thể biện minh cho cách tiếp cận thận trọng.

Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị lipid máu của Hội Tim mạch học Việt Nam 2015 hướng dẫn liều dùng của một số statin theo mức độ hạ LDL-C được trình bày trong Bảng 3 [12].

Bảng 3. Liều dùng statin theo khuyến cáo từ hội Tim mạch học Việt Nam

Liệu pháp statin cường độ cao (mg/ngày)	Liệu pháp statin cường độ trung bình (mg/ngày)	Liệu pháp statin cường độ yếu (mg/ngày)
Hạ LDL-C $\geq 50\%$	Hạ LDL-C 30% đến $< 50\%$	Hạ LDL-C $< 30\%$
Atorvastatin 40 mg Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 10 - 20 mg Rosuvastatin 5 – 10 mg Simvastatin 20 – 40 mg Pravastatin 40 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg Pitavastatin 2 – 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 – 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 – 40 mg Pitavastatin 1 mg

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 1;99(3):410-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.051. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17261409; PMCID: PMC2651637.
2. Naito R., Miyauchi K., et al. (2017), "Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin", *J Atheroscler Thromb*, 24(1), pp. 19-25.
3. Schuster H., Fox J. C. (2004), "Investigating cardiovascular risk reduction-the Rosuvastatin GALAXY Programme", *Expert Opin Pharmacother*, 5(5), pp. 1187-200.
4. Hu M., Lui S. S., et al. (2013), "Do the lipid responses to rosuvastatin and atorvastatin differ between Chinese and Caucasians? Comparison of the DISCOVERY-Hong Kong study with other DISCOVERY studies", *Int J Cardiol*, 168(3), pp. 3071-3.
5. Li Y. F., Feng Q. Z., et al. (2015), "The difference between Asian and Western in the effect of LDL-C lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque: a meta-analysis report", *BMC Cardiovasc Disord*, 15, pp. 6.
6. Robert S Rosenson MD, Steven K Baker MSc, MD (2022), "Statin muscle-related adverse events", Uptodate, TW Post, Uptodate, Waltham, MAa.
7. Crestor (rosuvastatin calcium) tablets, Labeling-Package Insert, from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=325a5d0e-9a72-4015-9fcd-1655fb504cee#section-14>.
8. Sumary of Product Characteristics: Crestor 20mg film-coated tablets, from <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/9f2a908d0fa4ee351f75cc3d555cc1461295ead8>
9. Stroes E. S., Thompson P. D., et al. (2015), "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management", *Eur Heart J*, 36(17), pp. 1012-22.
10. Rosenson R. S., Miller K., et al. (2017), "The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability", *Cardiovasc Drugs Ther*, 31(2), pp. 179-186.
11. Ieiri I., Takane H., et al. (2006), "Genetic polymorphisms of drug transporters: pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences in pharmacotherapy", *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2(5), pp. 651-74.
12. Hội Tim Mạch học Việt Nam (2015), "Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, <http://vnha.org.vn/detail.asp?id=229>".