

CẬP NHẬT RỐI LOẠN LIPID MÁU

TS LÊ VĂN CHI

Phó CT Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam

BM Nội trường ĐH Y Dược Huế



- Primary prevention without diabetes or severe hypercholesterolemia
 - PCE estimates
 - Low risk
 - Borderline risk
 - Intermediate risk
 - High risk
- Severe hypercholesterolemia
 - No risk estimation indicated
- Diabetes
 - PCE
 - Risk enhancers
- Clinical ASCVD
 - Very high risk
 - Not at very high risk

- Very high risk
- High risk
- Moderate risk
- Low risk

Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188; Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.



2021

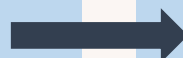
HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III



Xác định cường độ điều trị statin phụ thuộc vào mức độ nguy cơ BL TM do vữa xơ.

Mục tiêu:

- Giảm % LDL-c
- Giảm giá trị tuyệt đối LDL-c

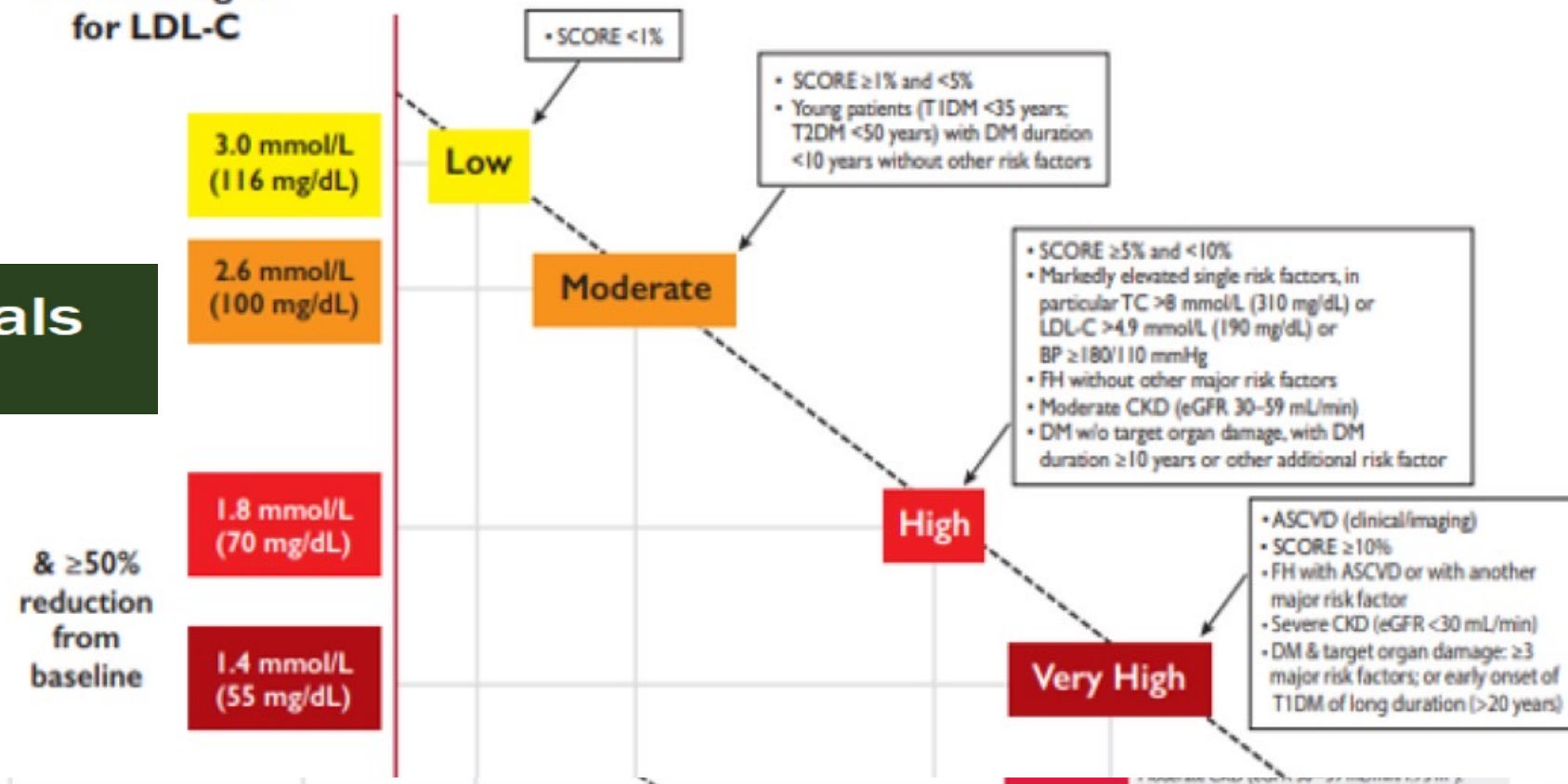


- Statin cường độ cao: giảm $\geq 50\%$ LDL-c ở nhóm nguy cơ cao
- Statin cường độ trung bình: giảm $\geq 30\%$ LDL-c ở các nhóm khác.



Lipid/Lipoprotein Goals 2019 ESC/EAS

Treatment goal for LDL-C



For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered.^{119,120}

IIb

B

Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.



2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

PCE, SCORE risk estimation tools

(AHA/ACC, ESC/EAS)

Đánh giá nguy cơ BLTM do vừa xơ trong 10 năm chỉ dựa vào các YTNC.

Cần tính đến:

- Yếu tố làm tăng nguy cơ (*risk enhancer*)
- Yếu tố làm thay đổi nguy cơ (*risk modifier*)
 - xuất hiện theo thời gian và làm thay đổi nguy cơ ban đầu.
 - hữu ích ở những bnh có nguy cơ giới hạn/trung bình (AHA/ACC), nguy cơ thấp/trung bình (ESC/EAS)

Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188; Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.

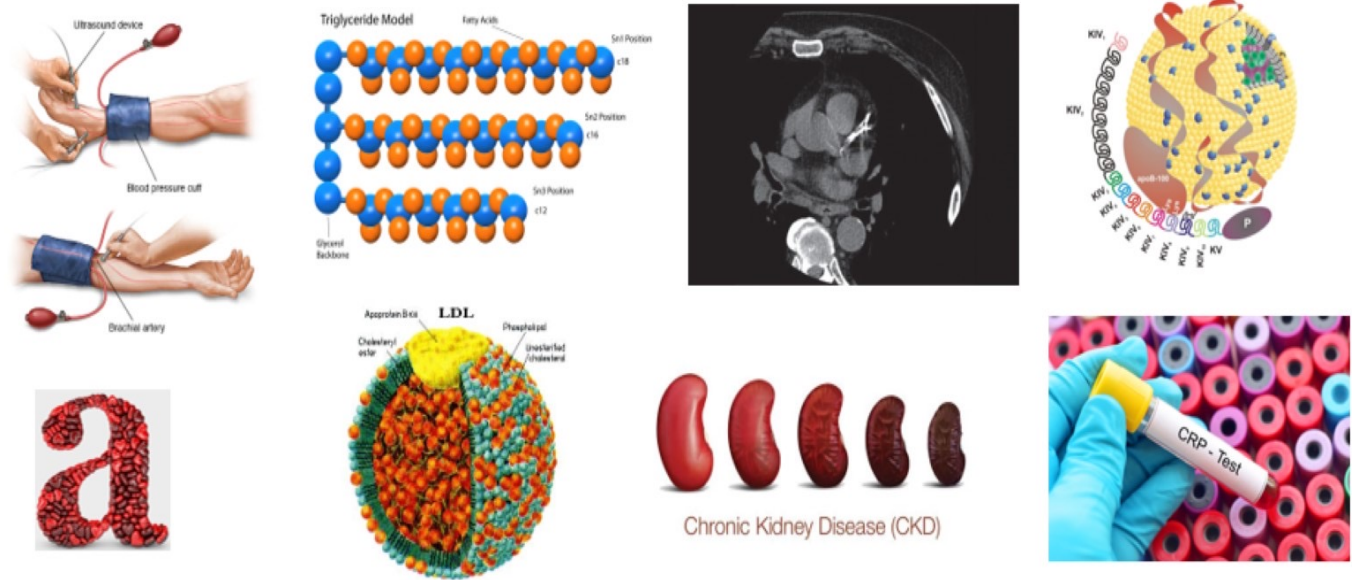
- Family history of premature ASCVD
- Primary hypercholesterolemia
- Chronic kidney disease
- Metabolic syndrome
- Conditions specific to women (e.g. preeclampsia, premature menopause)
- Chronic inflammatory conditions (especially rheumatoid arthritis, psoriasis, HIV)
- Ethnicity (e.g. south Asian ancestry)

Lipid/Biomarkers:

- Persistently elevated triglycerides (≥ 175 mg/dL)

In selected individuals if measured:

- hsCRP ≥ 2 mg/L
- Lp(a) levels ≥ 50 mg/dL or ≥ 125 nmol/L
- ApoB levels ≥ 130 mg/dL
- Ankle-brachial index < 0.9



2018 Blood Cholesterol Guideline ASCVD Risk Enhancers

2019 ESC/EAS Guidelines *Risk Modifiers*

Social deprivation: the origin of many of the causes of CVD.

Obesity and central obesity as measured by the body mass index and waist circumference, respectively.

Physical inactivity.

Psychosocial stress including vital exhaustion.

Family history of premature CVD (men: <55 years and women: <60 years).

Chronic immune-mediated inflammatory disorder.

Major psychiatric disorders.

Treatment for human immunodeficiency virus infection.

Atrial fibrillation.

Left ventricular hypertrophy.

Chronic kidney disease.

Obstructive sleep apnoea syndrome.

Non-alcoholic fatty liver disease.

Other risk modifiers:

- ApoB
- Lp(a)
- Triglycerides
- C-reactive protein
- Presence of albuminuria

Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.



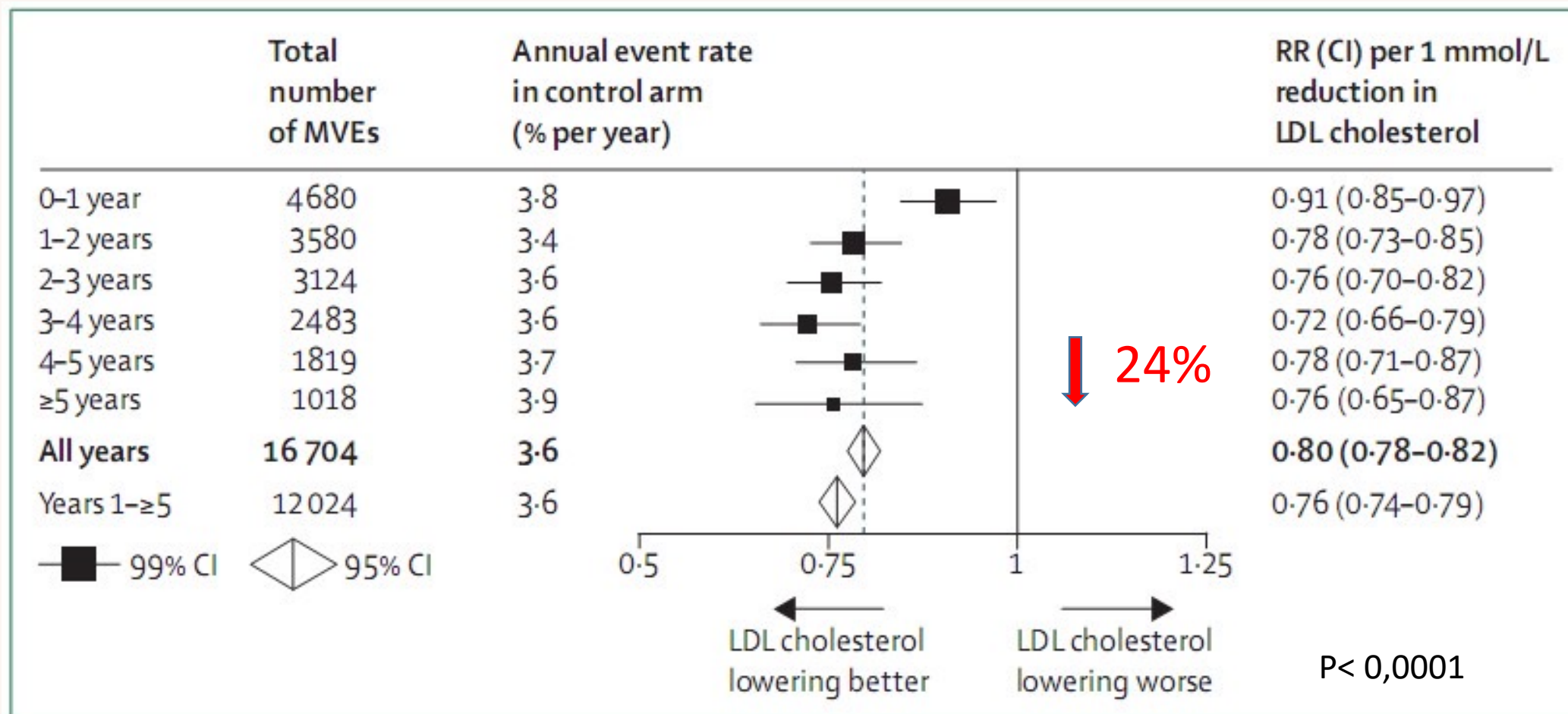
2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

01/9/1987: Statin (lovastatin) được sử dụng đầu tiên ở Hoa Kỳ.

Hiện vẫn là thuốc lựa chọn đầu tiên để làm giảm LDL-c.

Duy trì nồng độ LDL-c thấp kéo dài có lợi trên biến cố mạch máu lớn



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

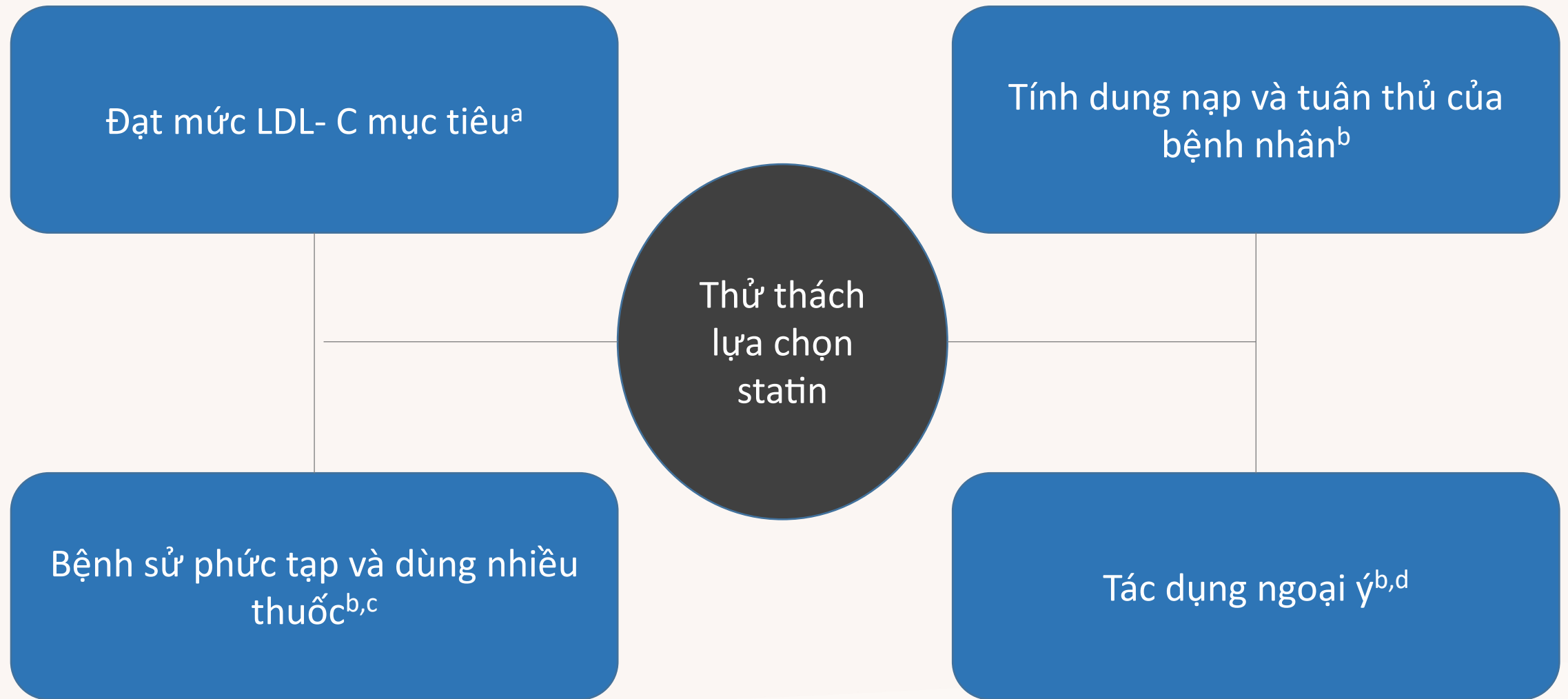
VTM2121236

www.thelancet.com

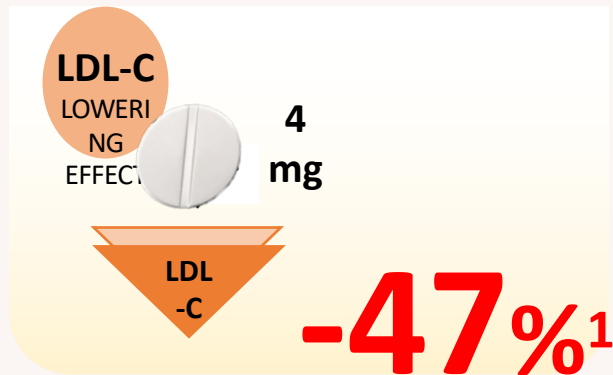
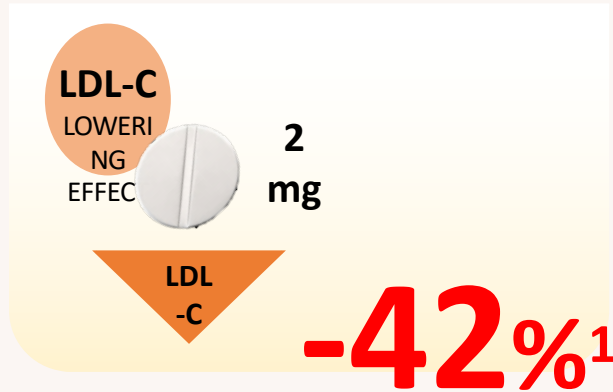
Vol 388

November 19, 2016

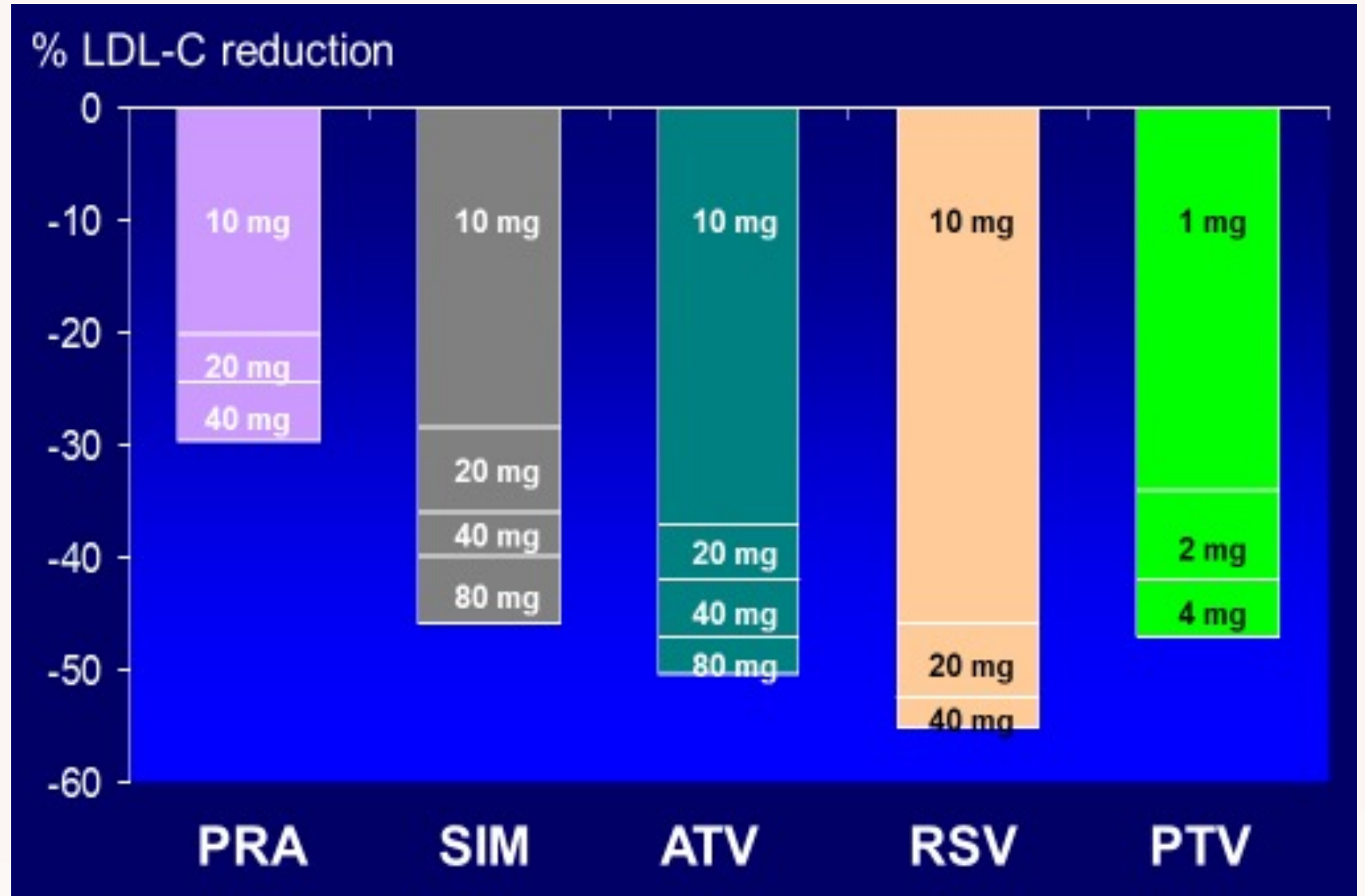
Thử thách khi lựa chọn statin cho bệnh nhân



Mức hạ LDL-c trung bình của các statin



Pitavastatin



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III



Hiệu quả trên phòng ngừa biến cố tim mạch của pitavastatin với các statin khác

Comparison of Preventive Effect On Cardiovascular Events With Different Statins

• Objective

To show the efficacy of statins on MACE in patients after PCI and to compare those effects among statins

• Patients

The consecutive patients who underwent PCI (n=742)

• Method

Pitavastatin 2.3 mg (n=180, for 27 mts), Atorvastatin 11.3 mg (n=161, for 26 mts), Pravastatin 10.3 mg (n=151, for 39 mts), no statin (n=251, for 19 mts).

• Endpoint

Major Adverse Cardiac Events

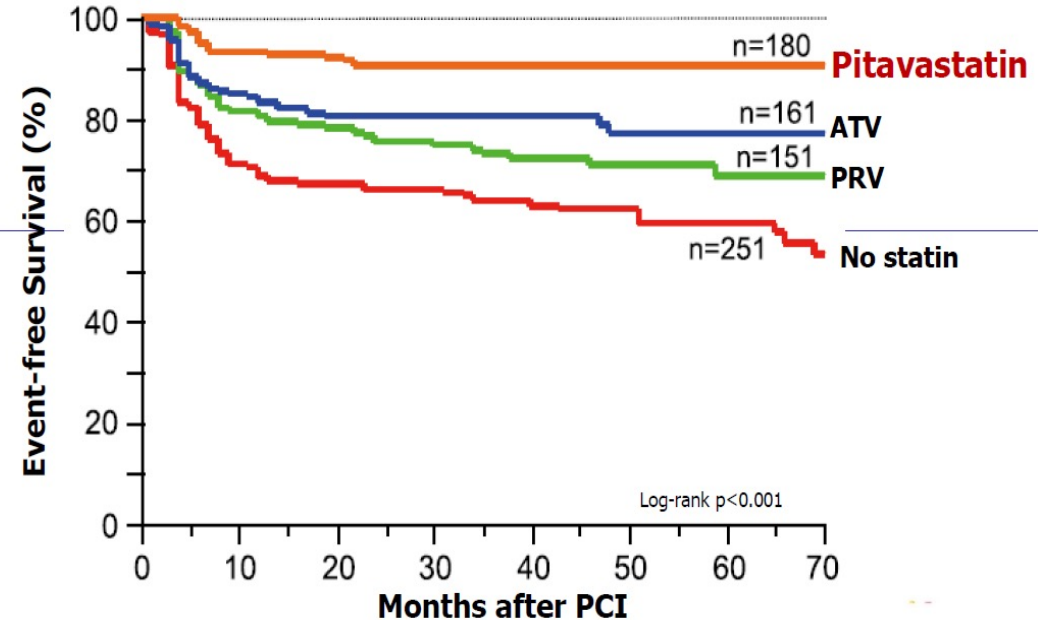
*MACE is a composite of cardiac sudden death, fatal or nonfatal myocardial infarction (MI), death from worsening of chronic heart failure (CHF), bypass surgery.

target lesion revascularization (TLR) and repeated PCI for de novo lesion.

*PCI : Percutaneous Coronary Intervention

Maruyama T et al. Circ J. 2011; 75

• The total cohort



• The factors affecting Major Adverse Cardiac Events

Multivariable analysis	Hazard ratio	95% CI
Type of device (DES vs. non-DES)	0.74	0.61–0.96
Atorvastatin (vs. no statin)	0.73	0.59–0.89
Pravastatin (vs. no statin)	0.79	0.65–0.95
Pitavastatin (vs. no statin)	0.49	0.36–0.63
Pitavastatin (vs. Atorvastatin)	0.66	0.48–0.89
Pitavastatin (vs. Pravastatin)	0.61	0.45–0.82

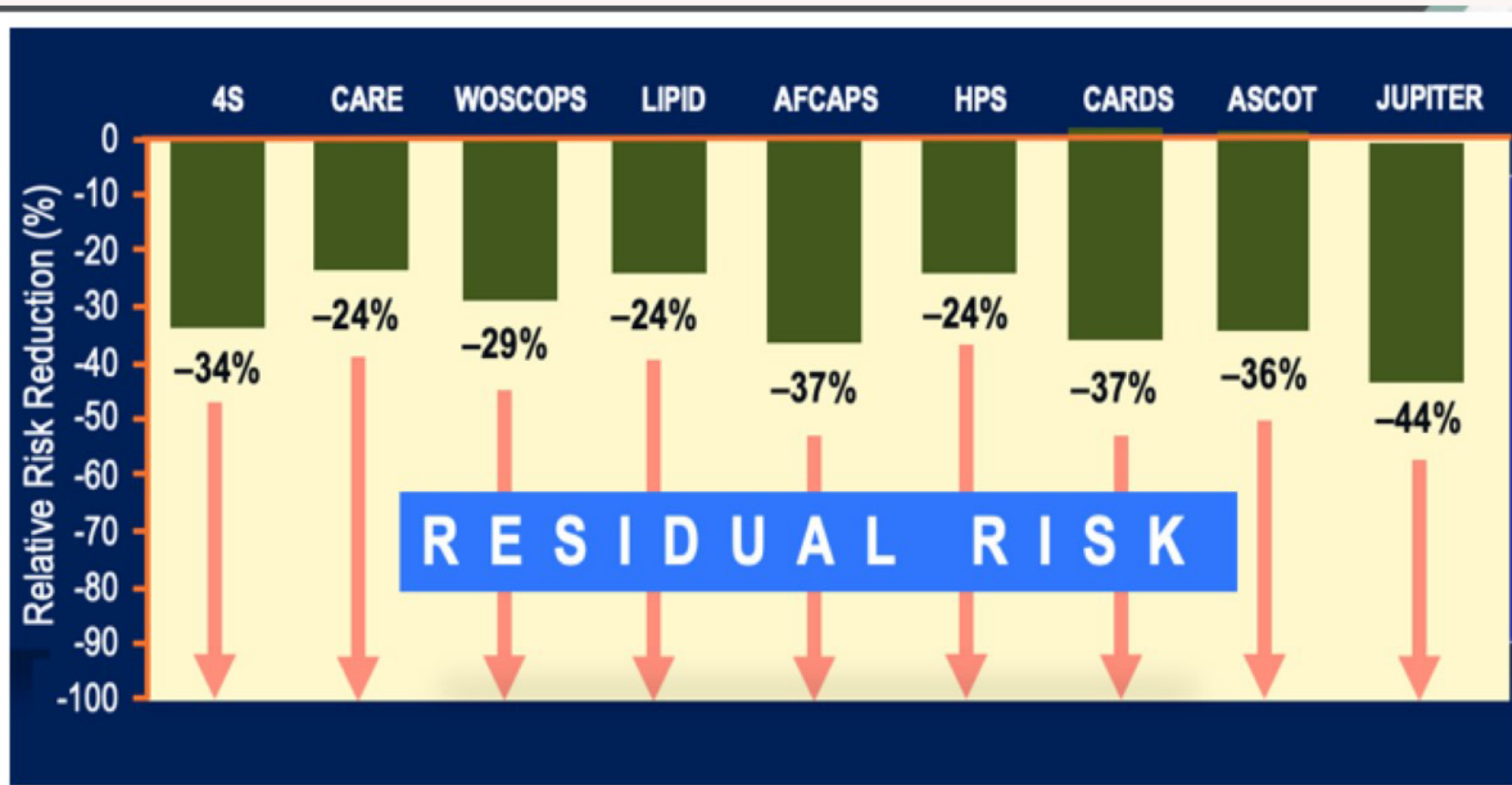
* DES: drug eluting stent



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG
LẦN THỨ III

Nguy cơ tim mạch tồn dư ngay cả khi dùng statin cường độ mạnh: 56 – 76%

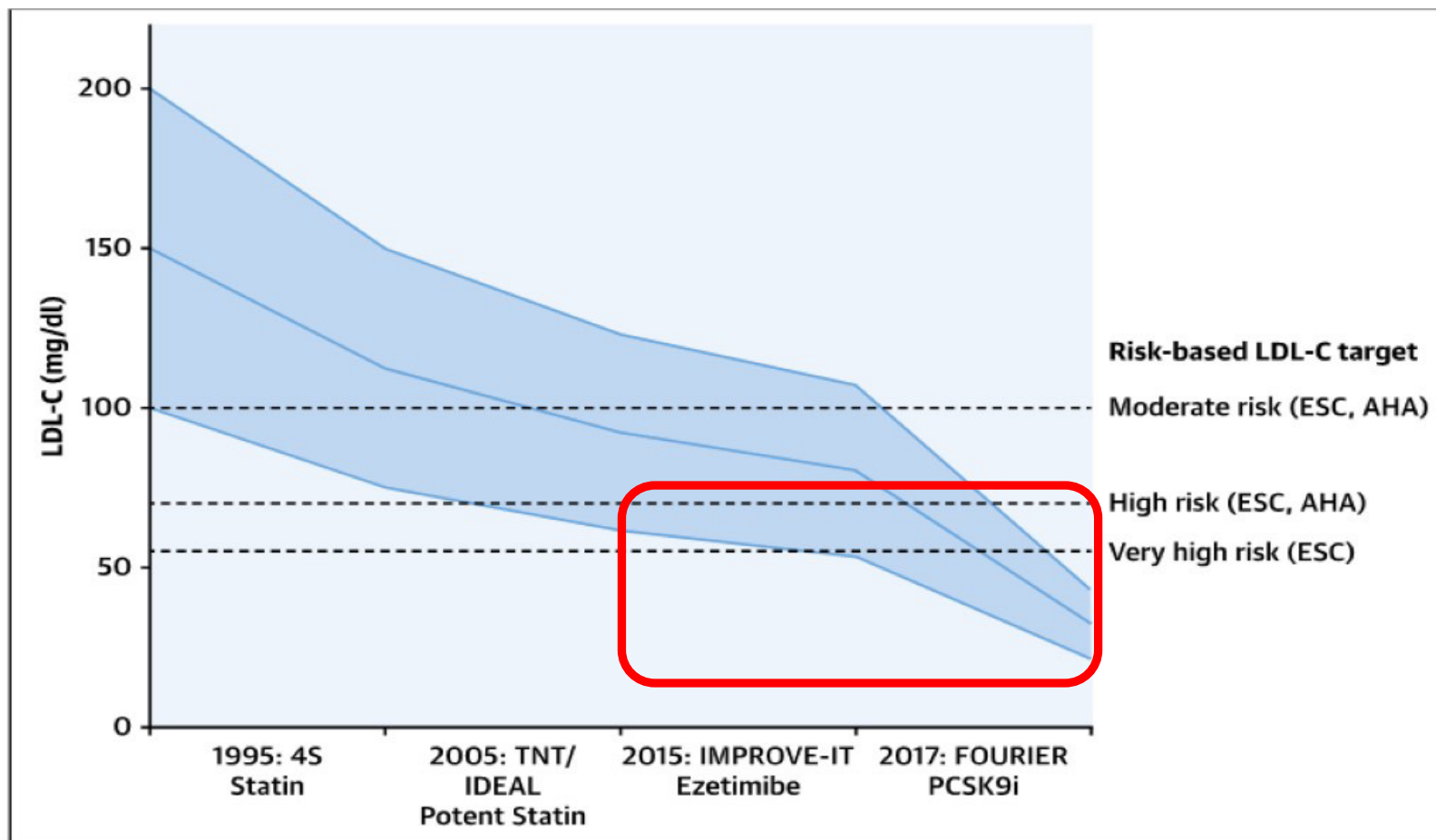


2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

LDL-C Reduction in Clinical Studies and Current Guidelines

Cumulative LDL-C Reduction of Therapies Over the Years



Nurmohamed NS, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1564-1575.



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Primary Prevention

In adults with diabetes and 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk of 20% or higher, it may be reasonable to add ezetimibe to maximally tolerated statin therapy to reduce LDL cholesterol levels by 50% or more. **C**

Secondary Prevention

For patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease considered very high risk using specific criteria, if LDL cholesterol is ≥ 70 mg/dL on maximally tolerated statin dose, consider adding additional LDL-lowering therapy (such as ezetimibe or PCSK9 inhibitor). **A** Ezetimibe may be preferred due to lower cost.



2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

ACC 2021

Exploring New and Improved Strategies for Dyslipidemia



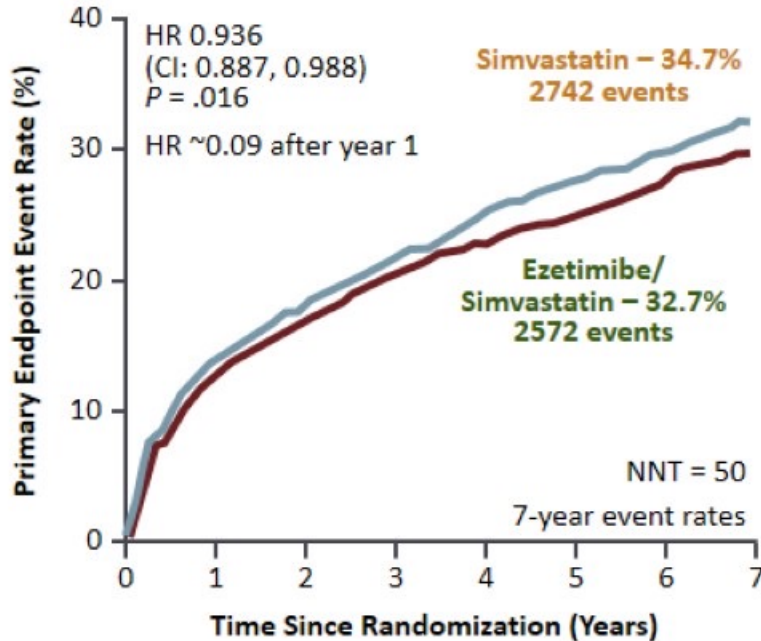
2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

Các thuốc hạ lipid máu ngoài statin

IMPROVE-IT

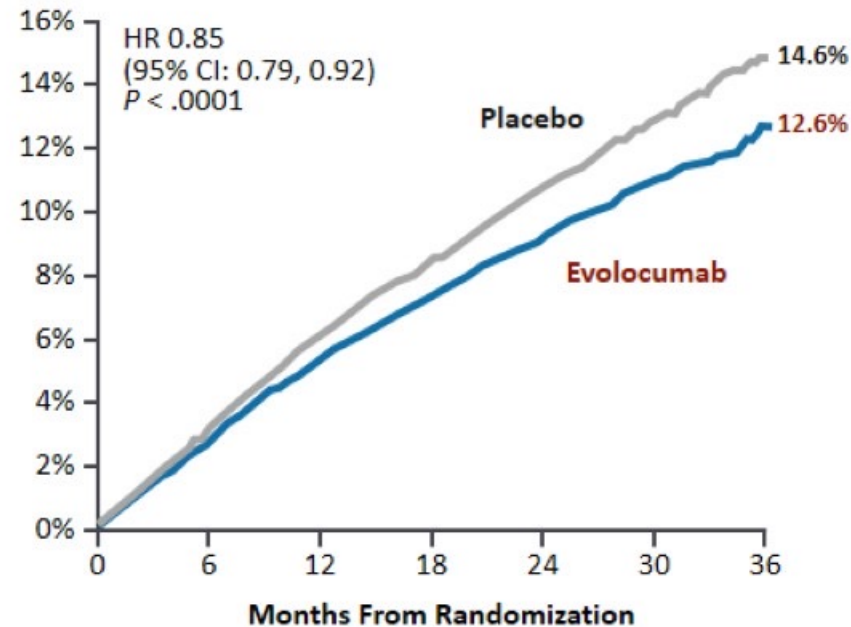
N = 18,144



Ezetimibe

FOURIER

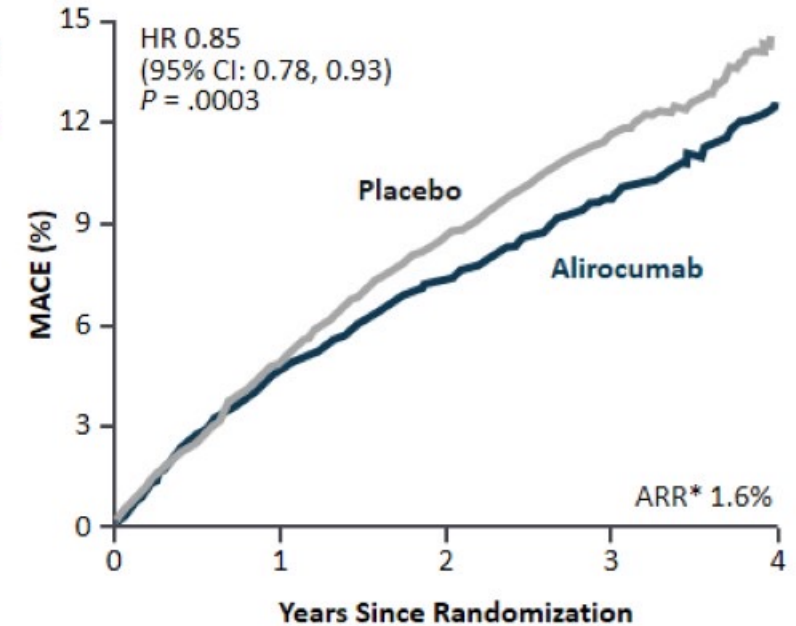
N = 27,564



Evolocumab

ODYSSEY Outcomes

N = 18,924



Alirocumab

PCSK9-I

*Based on cumulative incidence.

Cannon CP, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397; Sabatine MS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722; Schwartz GG, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.

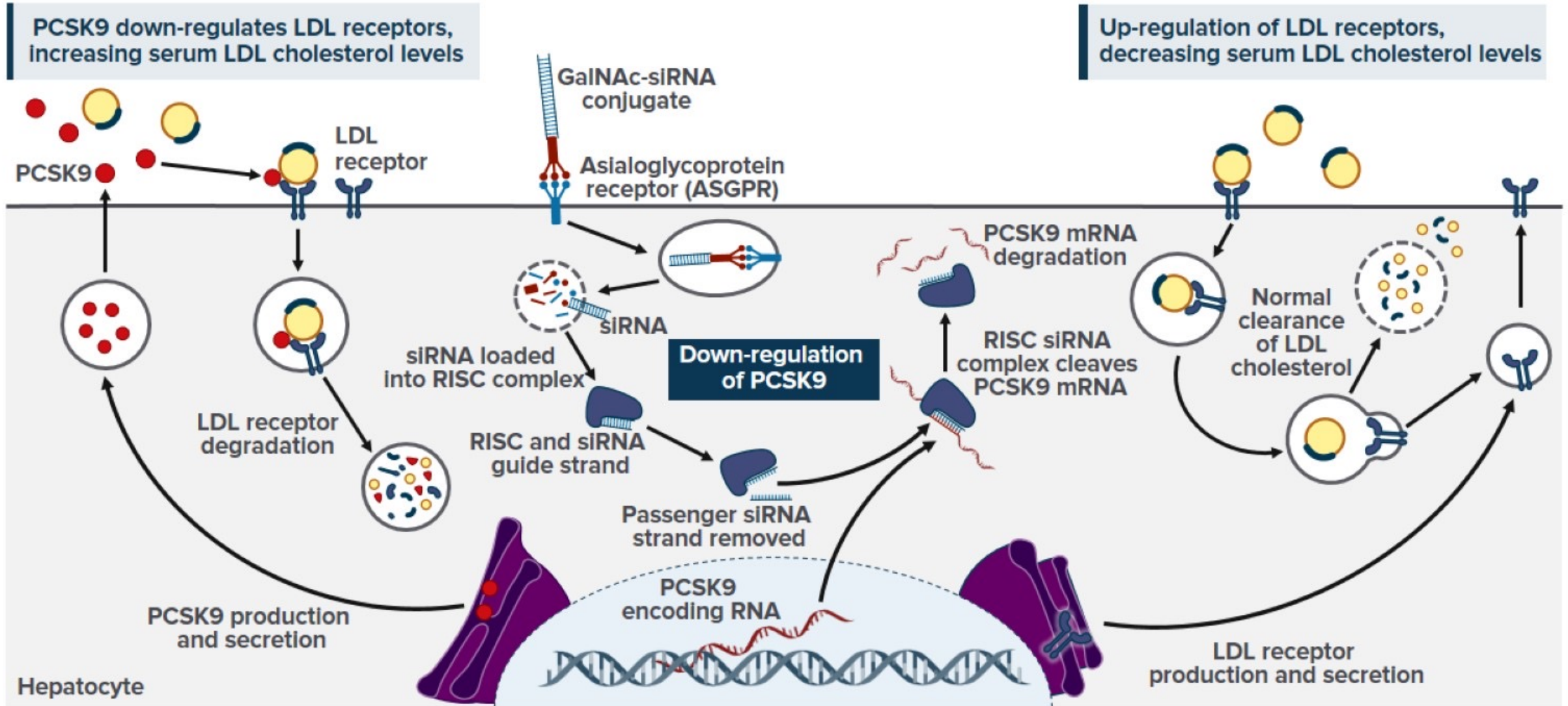


2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Inclisiran (siRNA Targeting PCSK9)

Ước chế sao chép PCSK9 - EMA 10/2020



Inclisiran tiêm 2 mũi / năm – Bnh có BLTMVX

- **Simulation study:** estimated 10-year risk of CV events at baseline with SMART risk equation using pooled data from ORION-10 and -11 trials, comparing twice-yearly inclisiran vs placebo

	Inclisiran (n = 1378)	Placebo (n = 1379)
Baseline		
LDL-C, mean (SD), mg/dL	106.13 (41.79)	103.47 (35.88)
10-y risk of CV events, mean (SD), %	22.09 (13.01)	22.22 (13.57)
Follow-up		
Absolute change in LDL-C, mean (SD), mg/dL	-53.73 (27.30)	0.39 (25.45)
10-y risk of CV events, mean (SD), %	15.02 (9.26)	22.16 (13.94)
LS mean change (SD) in 10-y predicted risk, %	-7.07 (6.29)	-0.06 (3.86)
Difference in the change in 10-y risk, LS mean and 95% CI, %	-7.01 (-7.33, -6.68)	
10-y lower relative risk, %	31.72	

Results:

- Predicted risk of CV events: ↓ 15.02% with inclisiran, mostly unchanged with placebo
- Group absolute difference of -7.01% (95% CI -7.33, -6.68)
- 31.72% lower relative risk over 10 years, $P < .001$

Conclusion:

- ~ 50% absolute reduction in LDL-C translates into lower CV risk with twice-yearly inclisiran

Evinacumab

Kháng thể đơn dòng chống lại angiopoetin-like protein 3 (ANGPTL3)

Phối hợp điều trị trong tăng cholesterol máu có tính gia đình

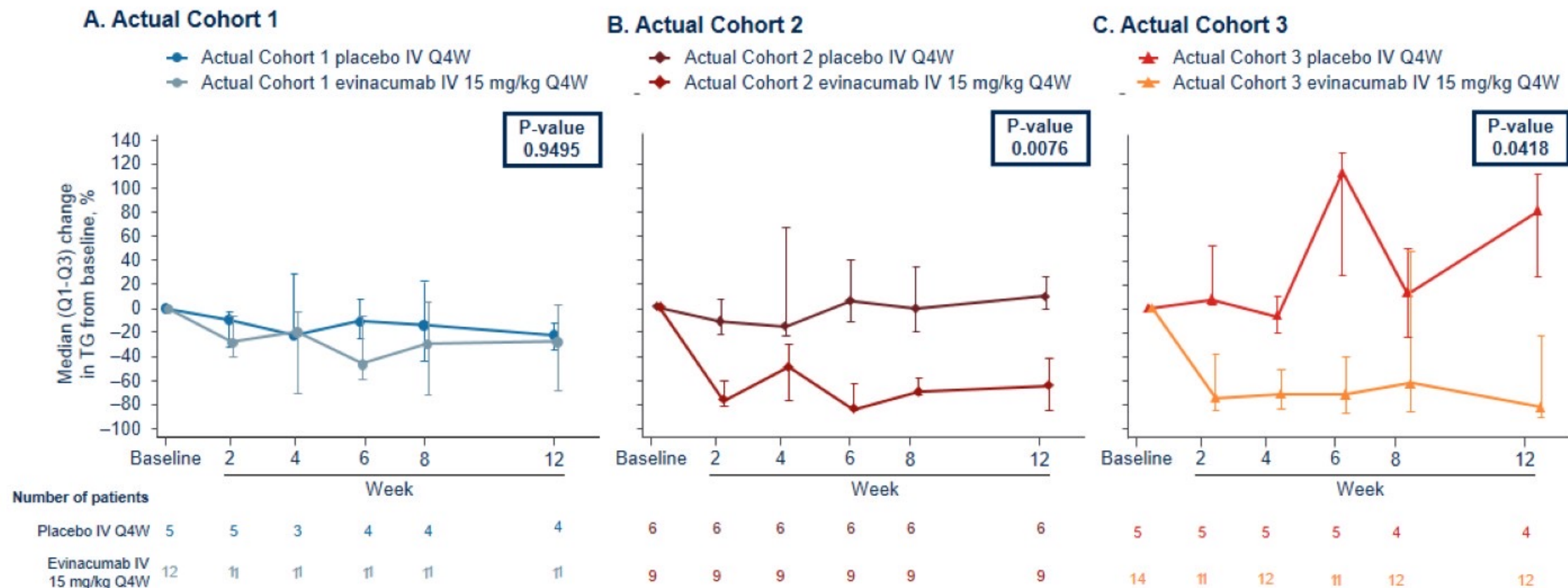
Tiêm dưới da mỗi 2 – 4 tuần.



2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

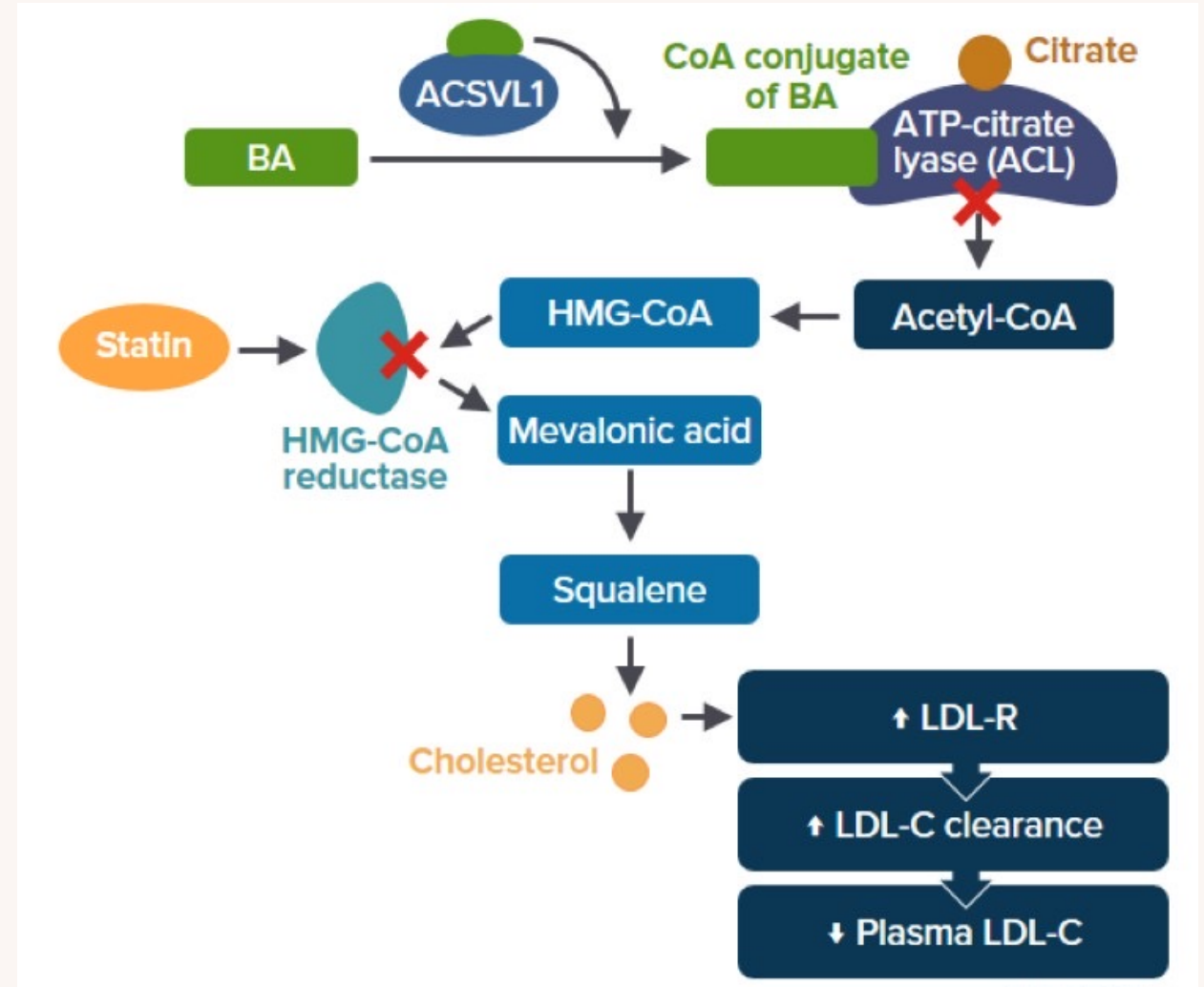
Evinacumab ở bệnh nhân tăng triglyceride máu nặng



Treatment with evinacumab led to 50-70% reduction in TGs

Bempedoic Acid

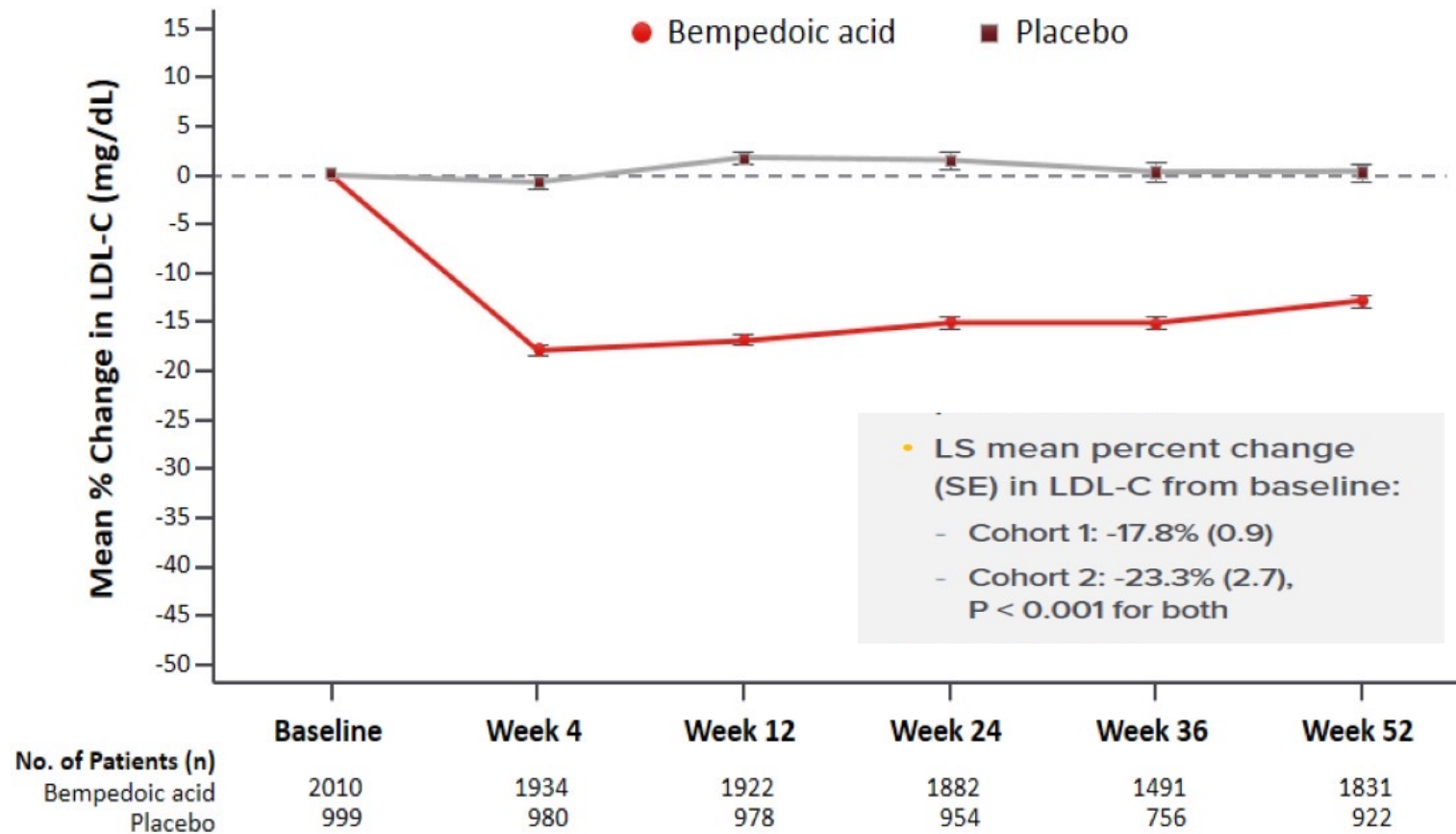
- Tác động vào con đường sinh tổng hợp cholesterol, tương tự statin
- Tăng số lượng thụ thể LDL-c, giảm nồng độ LDL-c
- Uống 1 lần/ngày



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Change in LDL-C Over 52 Weeks in Patients With ASCVD or HeFH



Nexletol™ (bempedoic acid) [PI] 2020.

Bempedoic Acid

Được FDA chấp thuận:

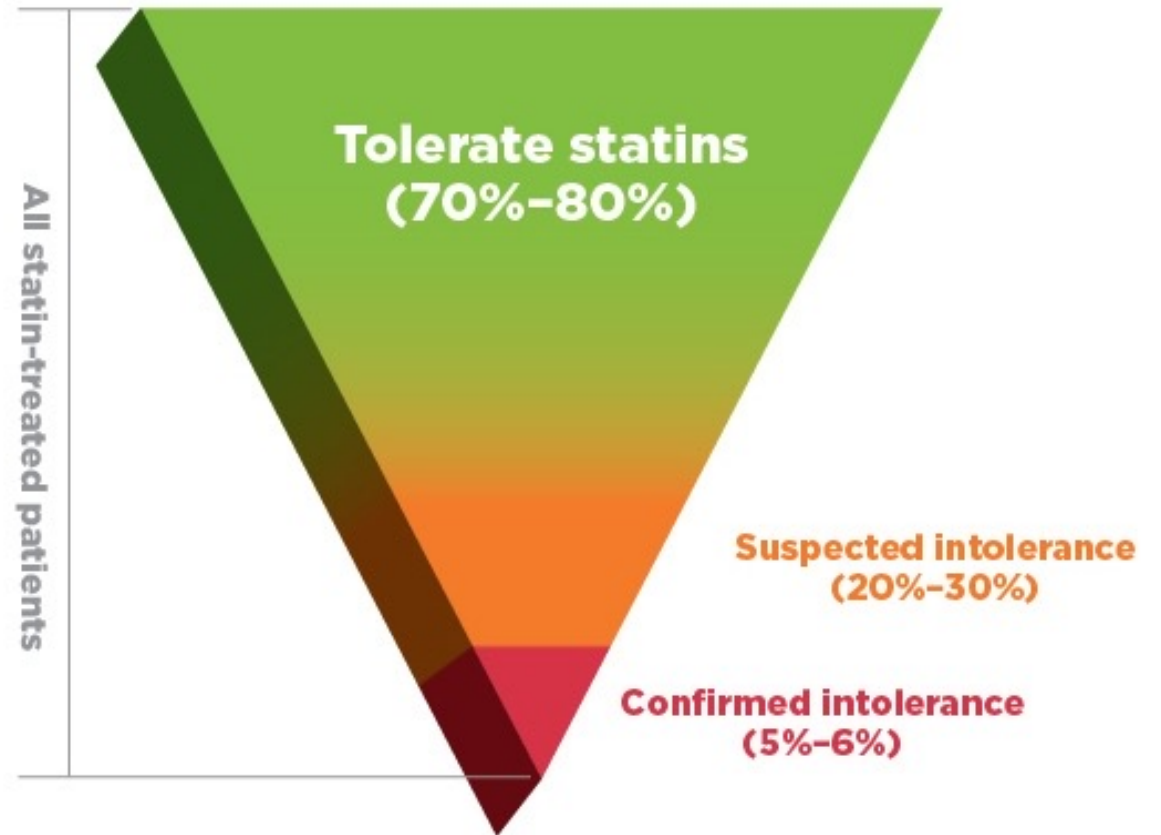
- hỗ trợ tiết thực hoặc
- khi statin dùng liều tối đa ở bệnh có BLTMVX / tăng cholesterol máu GD hoặc
- khi không dung nạp được statin



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Rào cản khi sử dụng statin



- Instead of statin intolerance, the 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol suggested to use the terms:



Statin-associated side effects (SASE)

or

Statin-associated muscle symptoms (SAMS)



Các tác dụng phụ liên quan statin

Các triệu chứng tại cơ liên quan statin

Grundy SM, et al. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143.



2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

Prevalence

SAMS are observed in 5% to 20% of patients^[a]

- Myalgias reported more frequently in observational studies and clinical setting

Nocebo effect

Hiệu ứng phản dược

- May or may not be biologically related to statin, but still, patient cannot tolerate^[b]

62% stopped statin because of side effects (former statin user survey)^[c]

a. Grundy SM, et al. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143; b. Alonso R, et al. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26:207-215; c. Thompson PD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2395-2410.



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Type	Đau cơ	S
Myalgias (CK normal)	1 – 5% (RCT), 5 – 10% (NC quan sát) CK bình thường	gh-risk itors, ities (HIV, existing excess activity,
Myositis/myopathy (CK > ULN) with concerning symptoms or objective weakness	Yếu tố làm dễ: Tuổi lớn Nữ BMI thấp	
Rhabdomyolysis (CK > 10 × ULN + renal injury)	Bệnh kèm (gan, thận, tuyến giáp, có sẵn BL cơ) Người châu Á Uống rượu nhiều Hở thể lực cường độ cao	
Statin-associated autoimmune myopathy		

Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e283-e330.



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

LIVES: Tỷ lệ tác dụng phụ sau 3 tháng và 2 năm điều trị với pitavastatin

Số lượng BN: 20.279 BN Nhật Bản – Real world Evidence

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Tăng lipid máu nguyên phát hay RL lipid máu dạng hỗn hợp sử dụng pitavastatin
- **Thời gian NC LIVES:** 2 năm; LIVES dài hạn: Theo dõi tiếp 3 năm

	Tỷ lệ tác dụng phụ sau 3 tháng	Tỷ lệ tác dụng phụ sau 2 năm
Tần suất tất cả các tác dụng bất lợi	6,1%	10,4%
Đau cơ	0,36%	1,08%
Tăng ALT	0,9%	1,5%
Tăng AST	0,7%	1,8%
Tăng GGT	0,5%	1%

Table 1. Summary of Studies Evaluating Intermittent Statin Dosing in Previously Intolerant Patients

Study	Pts., N	Treatment	Mean Follow-Up (months)	LDL-C Lowering, % ^a	Attainment of ATP-III Goals, %	Tolerability, %	Adverse Effects
Case reports and case series							
Mackie (2007) ¹⁸	2	Rosuvastatin 2.5 mg and 5 mg MWF	1.5	38 and 20, respectively	50	100	None
Backes	10	Rosuvastatin 5-20 mg	4	29	NR	80	2 pts. with recurrence of previous unspecified AEs
			4	39	0	100	None
Retrospective study							
			4	23 (p < 0.001)	27	74	13 pts. unable to tolerate for unspecified reasons
			3	26 (p < 0.01)	54	80	8 pts. with muscular symptoms
			4	34.5 (p < 0.001)	64.9 ^b	72.5	10 pts. with myalgia, 1 with GI disturbance, 3 with return of miscellaneous AEs
			14.9	43, 32, 23, respectively (all p < 0.001)	17 (CHD risk-equivalent); 41 (primary prevention)	89	Muscle or joint pain (44), sleep disturbances (8.3), dizziness (8.3)
Retrospective cohort study							
			4.5	LDL-C increased 10.1 from that achieved with daily statin (NS)	NR ^c	87	3 pts. with muscular symptoms
Prospective open-label study							
Athyros (2008) ¹²	56	Ezetimibe 10 mg daily vs ezetimibe 10 mg daily + atorvastatin 10 mg twice weekly	6 ^d	20 (p < 0.05) vs 37 (p < 0.001)	9 vs 84	96 vs 94	Ezetimibe monotherapy: 1 pt. with myalgia, 1 pt. with elevated liver enzymes Ezetimibe + atorvastatin: 1 pt. with myalgia, 2 pts. with elevated liver enzymes
Randomized controlled trial							
Kennedy (2011) ²⁰	17	Rosuvastatin 5-10 mg once weekly vs placebo	4 ^b	12.2 vs 0.4 (p = 0.002; rosuvastatin vs placebo)	20 vs 0	80 vs 88.2	3 pts. with myalgias vs 2 pts. with myalgias

70% bệnh nhân có các triệu chứng tại cơ liên quan statin (SAMS) giảm khi dùng statin ngắt quãng

Keating AJ, et al. *Ann Pharmacother* 2013;47:398-404.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Type	Frequency	Predisposing Factors	Evidence
New-onset diabetes	Depends on population; more frequent if diabetes risk factors are present (BMI ≥ 30 kg/m ² , fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL, metabolic syndrome, or HbA1c $\geq 6\%$)	Diabetes risk factors/ metabolic syndrome, high-dose statin	RCTs/meta-analyses
Transaminase elevation (3 $\times$ ULN)	Infrequent		RCTs cohorts/observational Case reports
Hepatic failure	Rare		

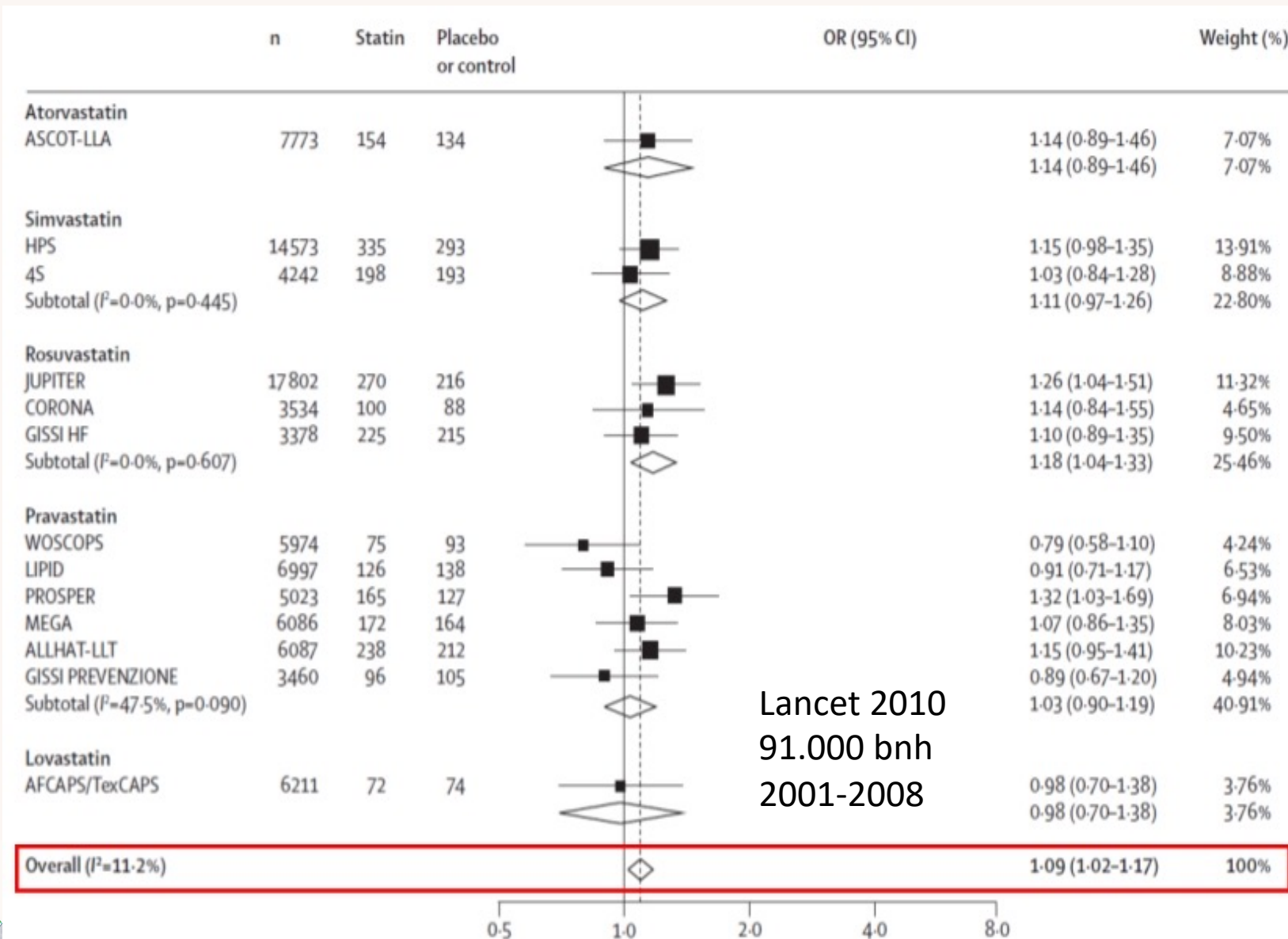
Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Statin làm tăng 9% nguy cơ đái tháo đường mới mắc



+9%

OR=1.09
Nguy cơ
ĐTĐ
mới mắc

Liệu pháp
Statin

Statin làm **gia tăng 50%** nguy cơ ĐTĐ mới mắc trên phụ nữ lớn tuổi

New-Onset Diabetes by Statin Dose*

Statin dose	Hazard ratio	P
Low dose	1.17	0.35
Mid dose	1.26	0.077
High dose	1.46	0.005
Very high dose	1.51	0.004

Medscape Medical News © 2017

Cite this article: Statins Increase Diabetes Risk by up to 50% in Older Women - *Medscape* - Mar 23, 2017.

M. Jones et al; New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health; Drugs Aging 2017

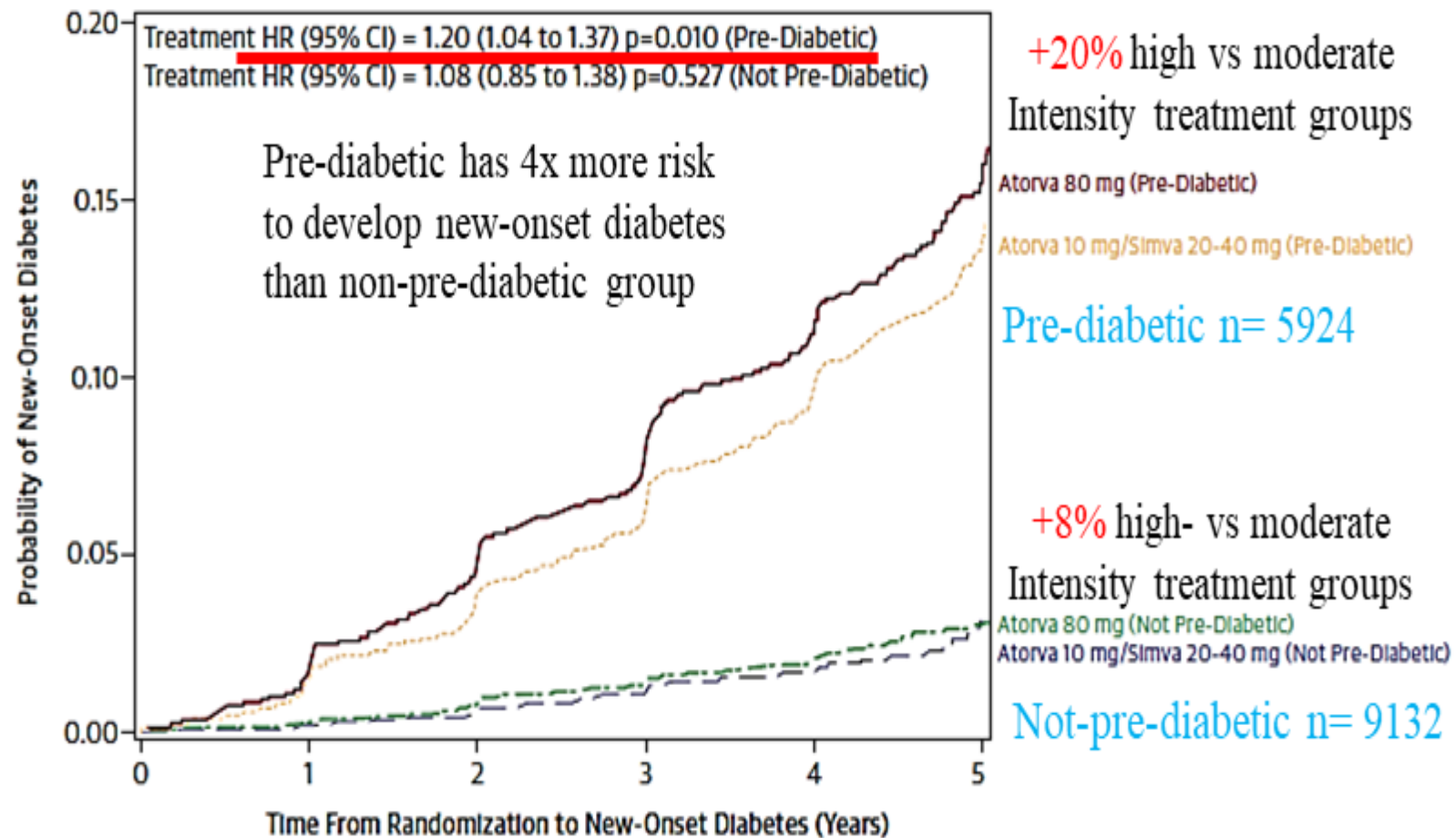


2021

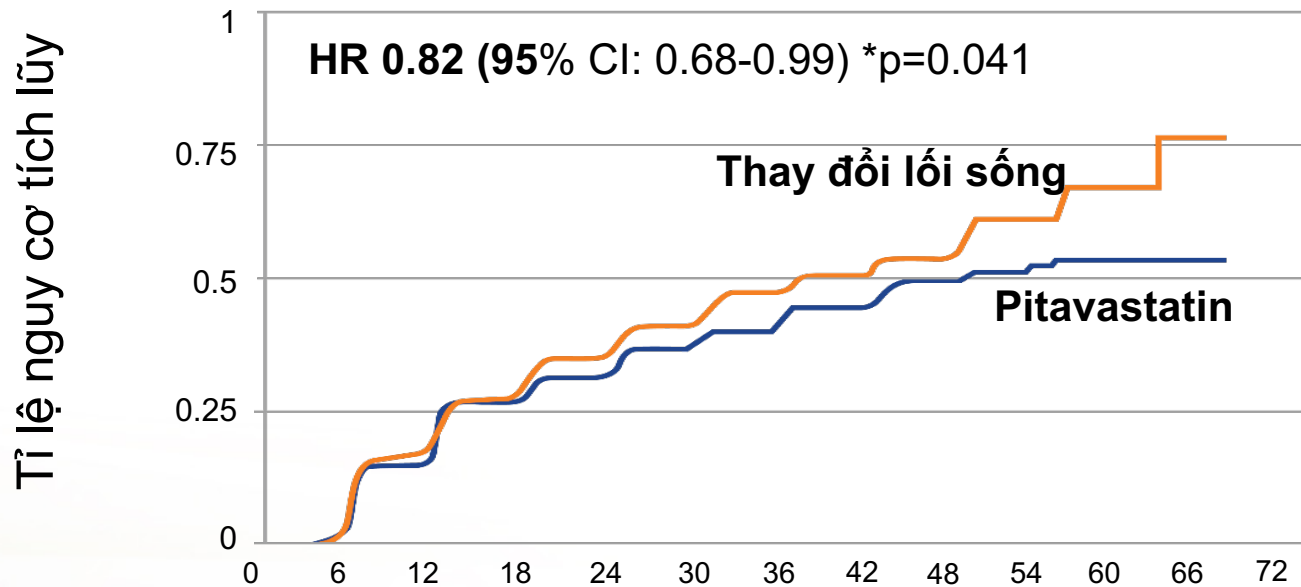
**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

Tiền đái tháo đường và nguy cơ đái tháo đường mới mắc với statin liều cao

FIGURE 1 Effect of Pre-Diabetes on Incidence of New-Onset Diabetes



Pitavastatin làm giảm nguy cơ ĐTĐ mới mắc trên bệnh nhân tiền ĐTĐ



↓ 18%
nguy cơ ĐTĐ mới mắc

Tháng từ lúc phân ngẫu nhiên

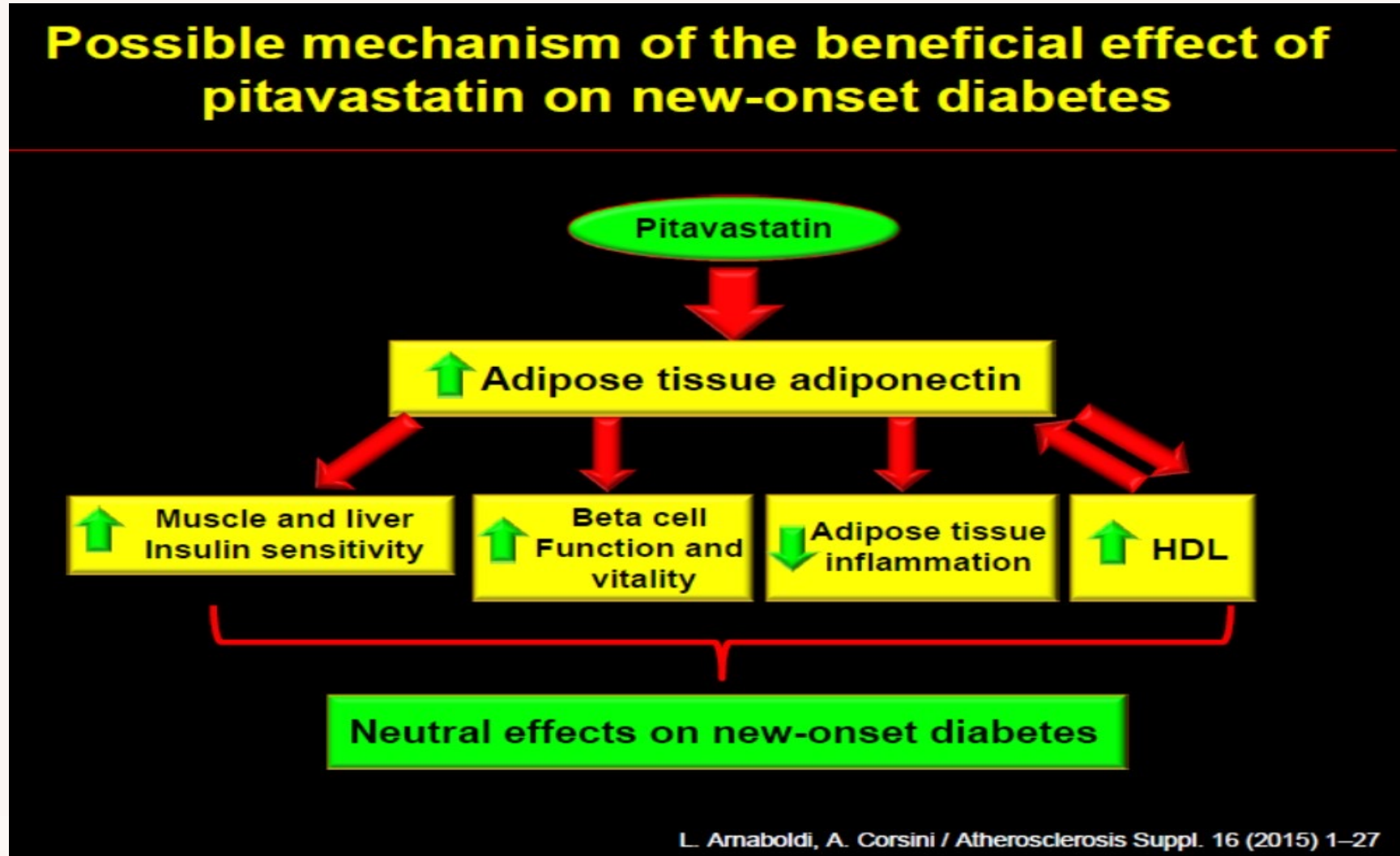
Số lượng bệnh nhân

- Thay đổi lối sống
- Pitavastatin

556	500	405	350	277	190	123	77	42	15	5
534	475	385	320	263	178	124	101	62	30	23

- Nghiên cứu **J-PREDICT**: nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, được tiến hành ở **1.269 bệnh nhân tiền đái tháo đường** tại Nhật để đánh giá ảnh hưởng của pitavastatin đối với tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường sau **5 năm theo dõi**

Pitavastatin làm giảm/không ảnh hưởng trên nguy cơ ĐTĐ mới mắc qua cơ chế gia tăng nồng độ adiponectin



2021

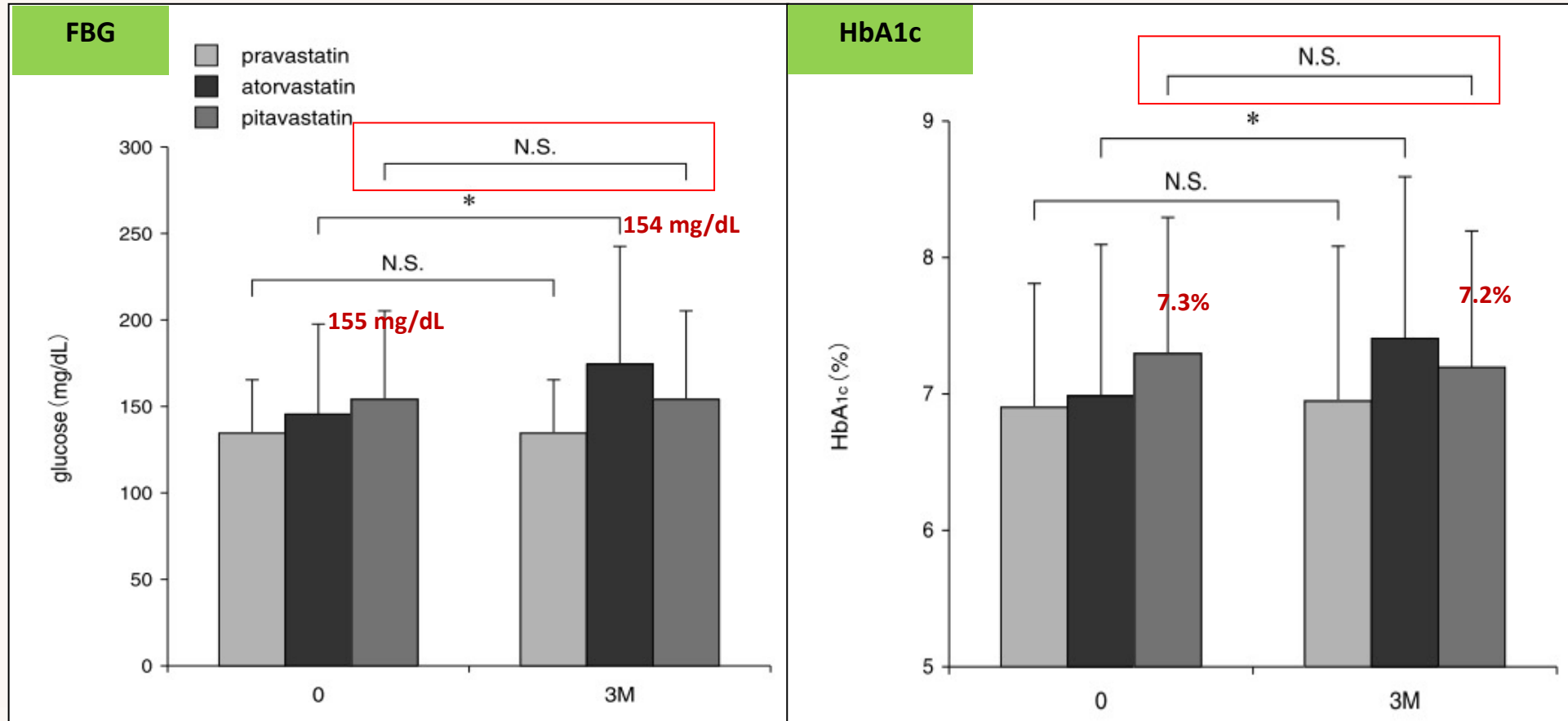
HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Ảnh hưởng của Statin trên đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường

Phân tích hồi cứu so sánh atorvastatin 10mg, pravastatin 10mg và pitavastatin 10mg trong thời gian 3 tháng.

Pitavastatin và pravastatin đều không ảnh hưởng đến đường huyết

Trong khi đó, atorvastatin 10 mg tăng đáng kể FBG và HbA1c



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Tương tác thuốc thường gặp của các nhóm statin và các thuốc khác

Concomitant drugs Statin	Fibrates	Cyclosporin	Nicotinic Acid	Coumarin anticoagulants (Warfarin)	Itraconazole / Miconazole	Erythromycin	Clarithromycin	Telithromycin	HIV Protease Inhibitors	Antiviral (Efavirenz)	Anion-exchange resin (Coolestyramine)	Omeprazole, Cimetidine, Ranitidine	Fluconazole / Fosfluconazole	Rifampicin	Digoxin	Oral Contraceptives	Danazol	Antacids
Pravastatin	▲	+	+															
Simvastatin	▲	+	+	+	X	+	+	+	X	+							+	
Fluvastatin	▲	+	+	+		+					+	+	+	+	+			
Atorvastatin	▲	+	+		+	+	+		+		+				+	+		
Pitavastatin	▲	X	+								+							
Rosuvastatin	▲	X	+	+	+	+			+									+



: contraindications for coadministration



: Avoid coadministration



: Coadministration with caution



2021

HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III

Kết luận

1. Việc điều trị RL lipid máu ở bệnh nhân có nguy cơ TM cao vẫn chưa đạt mức tối ưu.
2. Cần lưu ý các yếu tố làm tăng nguy cơ (risk enhancer) và yếu tố làm thay đổi nguy cơ (risk modifier).
3. Các statin vẫn là thuốc điều trị chính, liều dùng thuộc vào nguy cơ TM. Ưu tiên chọn thuốc hiệu quả và ít tác dụng không mong muốn. Pitavastatin có ưu điểm: giảm LDL-c hiệu quả, giảm nguy cơ mắc mới ĐTĐ, không ảnh hưởng đường máu ở bệnh nhân ĐTĐ.
4. Phối hợp với statin để tăng hiệu quả: ezetimibe, bempedoic acid, ức chế PCSK9...



2021

**HỘI NGHỊ NỘI KHOA MIỀN TRUNG MỞ RỘNG
LẦN THỨ III**

Xin cảm ơn sự quan tâm theo dõi của Quý Thầy Cô,
các bạn đồng nghiệp.