



Lựa chọn statin trong chiến lược cá thể hóa điều trị rối loạn lipid máu

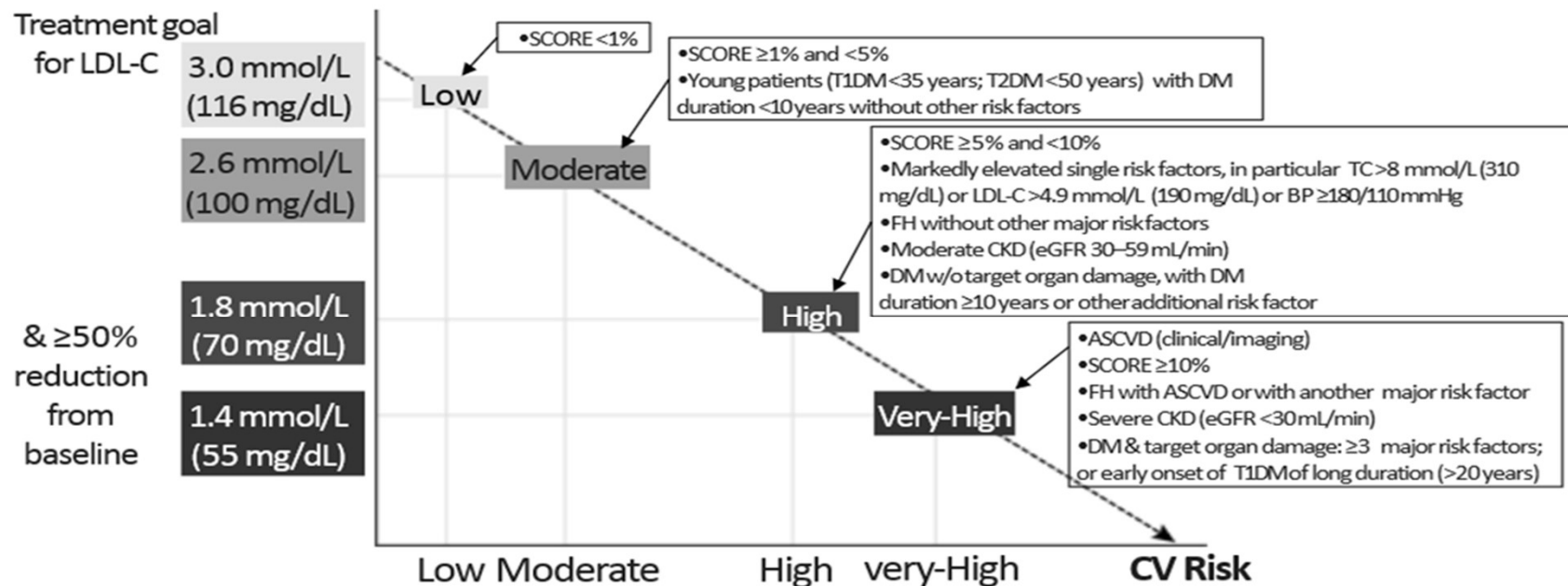
*HỘI NGHỊ KHOA HỌC
HỘI LÃO KHOA TP.HCM – ĐÀ LẠT 10/04/2021*

*PGS.TS.BS. NGUYỄN THỊ BÍCH ĐÀO
BV Tim Tâm Đức*

Statin là lựa chọn đầu tay trong điều trị rối loạn lipid máu

Statin là lựa chọn đầu tay trong điều trị rối loạn lipid máu

Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



ACC/AHA khuyến cáo lựa chọn statin theo hiệu quả giảm LDL-C

Statin cường độ cao

- Daily dose lowers LDL-C on average by approximately $\geq 50\%$
- Atorvastatin (40[†])-80 mg
- Rosuvastatin 20 (40) mg

Statin cường độ TB

- Daily dose lowers LDL-C on average by approximately 30% to $< 50\%$
- Atorvastatin 10 (20) mg
- Rosuvastatin (5) 10 mg
- Simvastatin 20-40 mg[‡]
- Pravastatin 40 (80) mg
- Lovastatin 40 mg
- Fluvastatin XL 80 mg
- Fluvastatin 40 mg twice daily
- Pitavastatin 2-4 mg

Statin cường độ thấp

- Daily dose lowers LDL-C on average by $< 30\%$
- Simvastatin 10 mg
- Pravastatin 10-20 mg
- Lovastatin 20 mg
- Fluvastatin 20-40 mg
- Pitavastatin 1 mg

*Individual responses to statin therapy varied in RCTs and should be expected to vary in clinical practice. There might be a biologic basis for a less-than-average response.

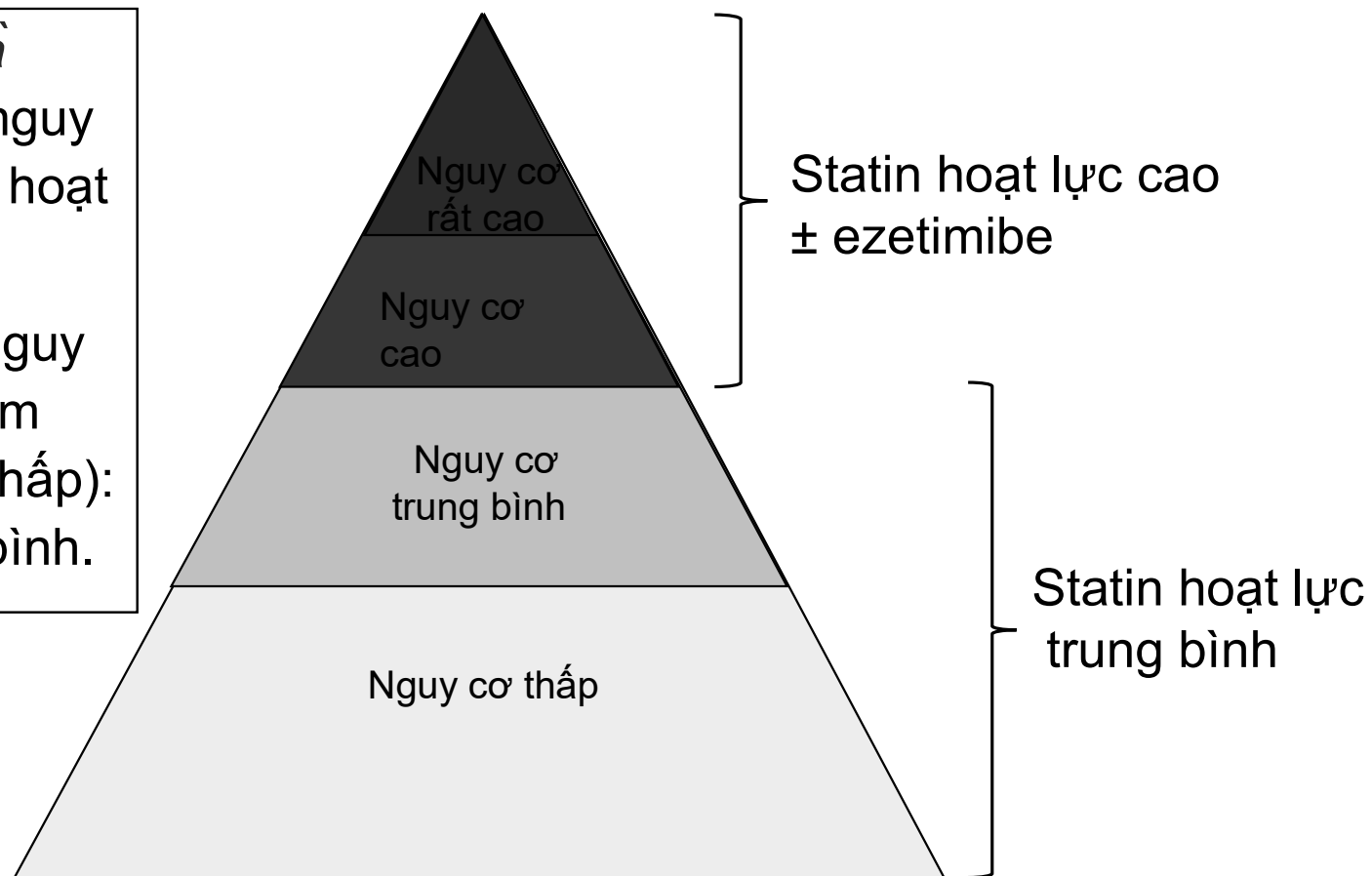
[†]Evidence from 1 RCT only: downtitration if unable to tolerate atorvastatin 80 mg in IDEAL (Pedersen et al).

[‡]Although simvastatin 80 mg was evaluated in RCTs, initiation of simvastatin 80 mg or titration to 80 mg is not recommended by the FDA due to the increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis.

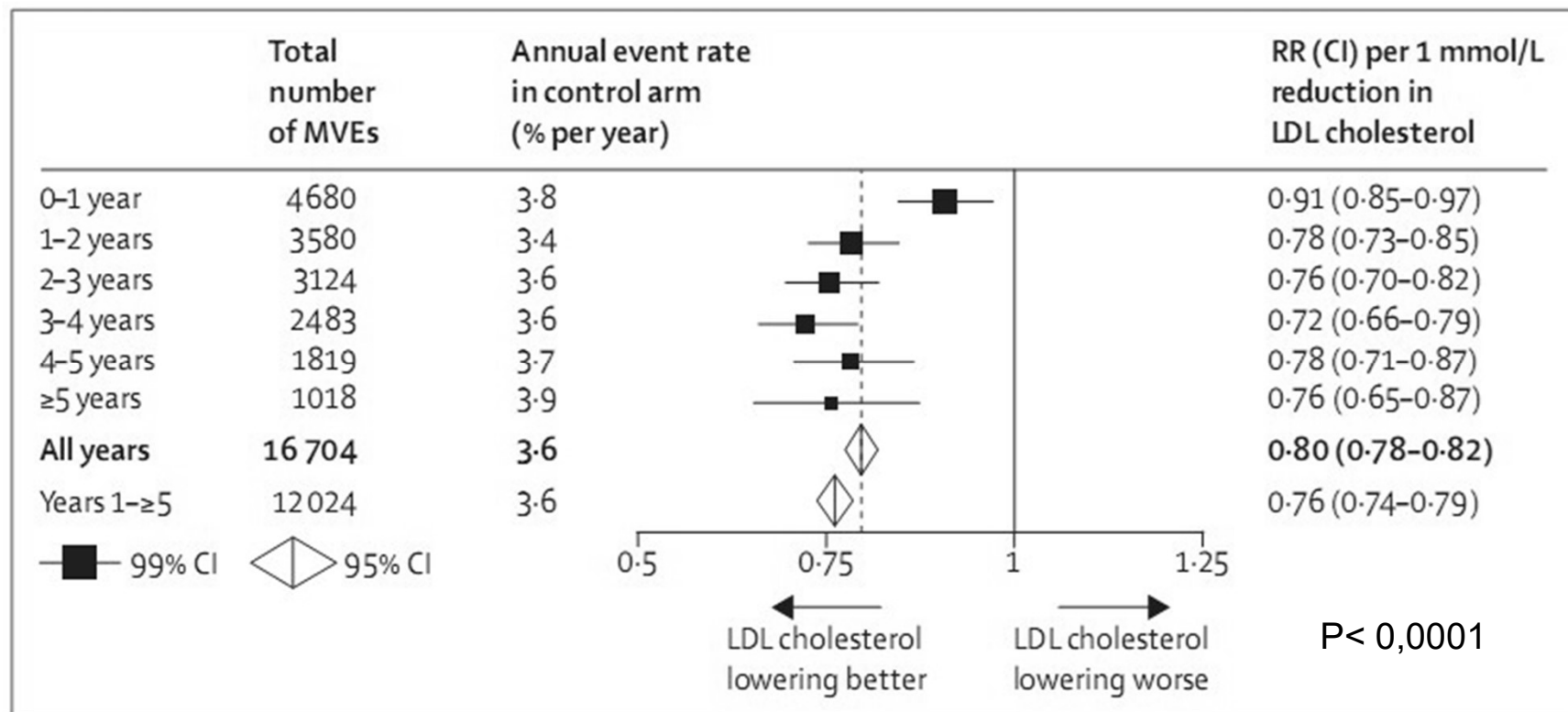
* Dựa vào sự hiện một số bệnh lý tim mạch xơ vữa, đái tháo đường, LDL-C > 190 mg/dl hoặc mức độ nguy cơ tim mạch xơ vữa 10 năm

Lựa chọn statin hoạt lực cao và hoạt lực trung bình tùy theo mục tiêu phòng ngừa biến cố tim mạch

- *Phòng ngừa thứ phát và phòng ngừa tiên phát* : nguy cơ cao-rất cao: STATIN hoạt lực cao ± ezetimibe
- *Phòng ngừa tiên phát*: nguy cơ trung bình (có thể xem xét cho người nguy cơ thấp): STATIN hoạt lực trung bình.

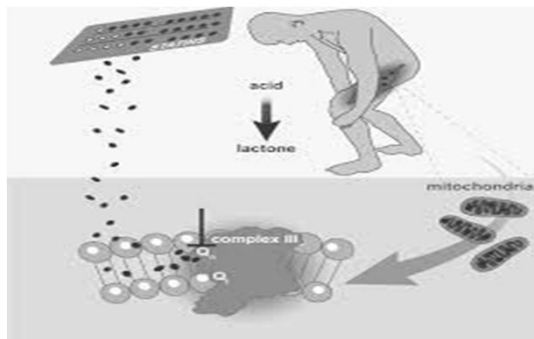


Duy trì nồng độ LDL-c thấp kéo dài sẽ có lợi trên tử suất tim mạch

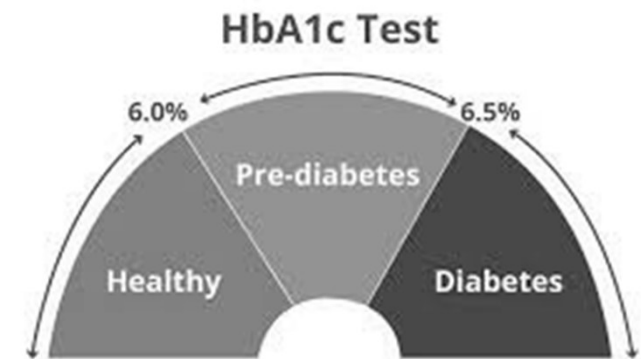


Thách thức trong điều trị statin để đảm bảo tuân thủ điều trị giúp duy trì nồng độ LDL-C và phòng ngừa biến cố Tim mạch

Thách thức trong điều trị statin để đảm bảo tuân thủ điều trị giúp duy trì nồng độ LDL-C và phòng ngừa biến cố Tim mạch



- Tác dụng ngoại ý, đặc biệt là bệnh cơ
 - Bệnh nhân lớn tuổi, bệnh sử phức tạp, sử dụng nhiều thuốc
- Tương tác thuốc, dung nạp và tuân thủ kém



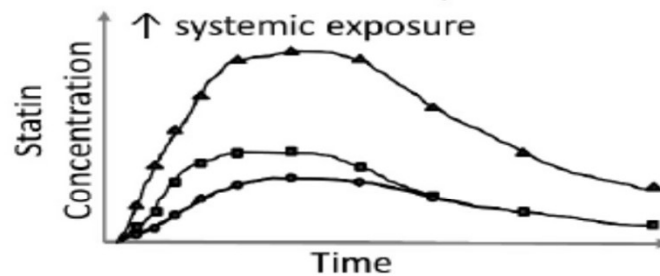
Nguy cơ khởi phát bệnh ĐTĐ mới mắc



Cá thể hóa – khuynh hướng lựa chọn statin phù hợp từng bệnh nhân

Yếu tố lâm sàng làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn

Pharmacokinetics



Demographics

- Advanced age
- Female sex
- Low BMI

Co-morbidities

- Chronic liver disease
- Chronic renal disease

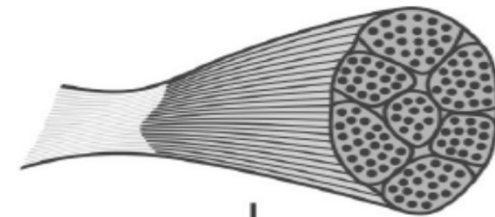
Drugs

- Higher statin dose
- CYP3A4 inhibitors
- OATP1B1 inhibition

Genetics

- *SLCO1B1* rs4149056

Pharmacodynamics



Mitochondrial dysfunction

↓ prenylation

Ca²⁺ signalling disruption

Atrogin-1 atrophy

Apoptosis /necrosis

Immune-mediated

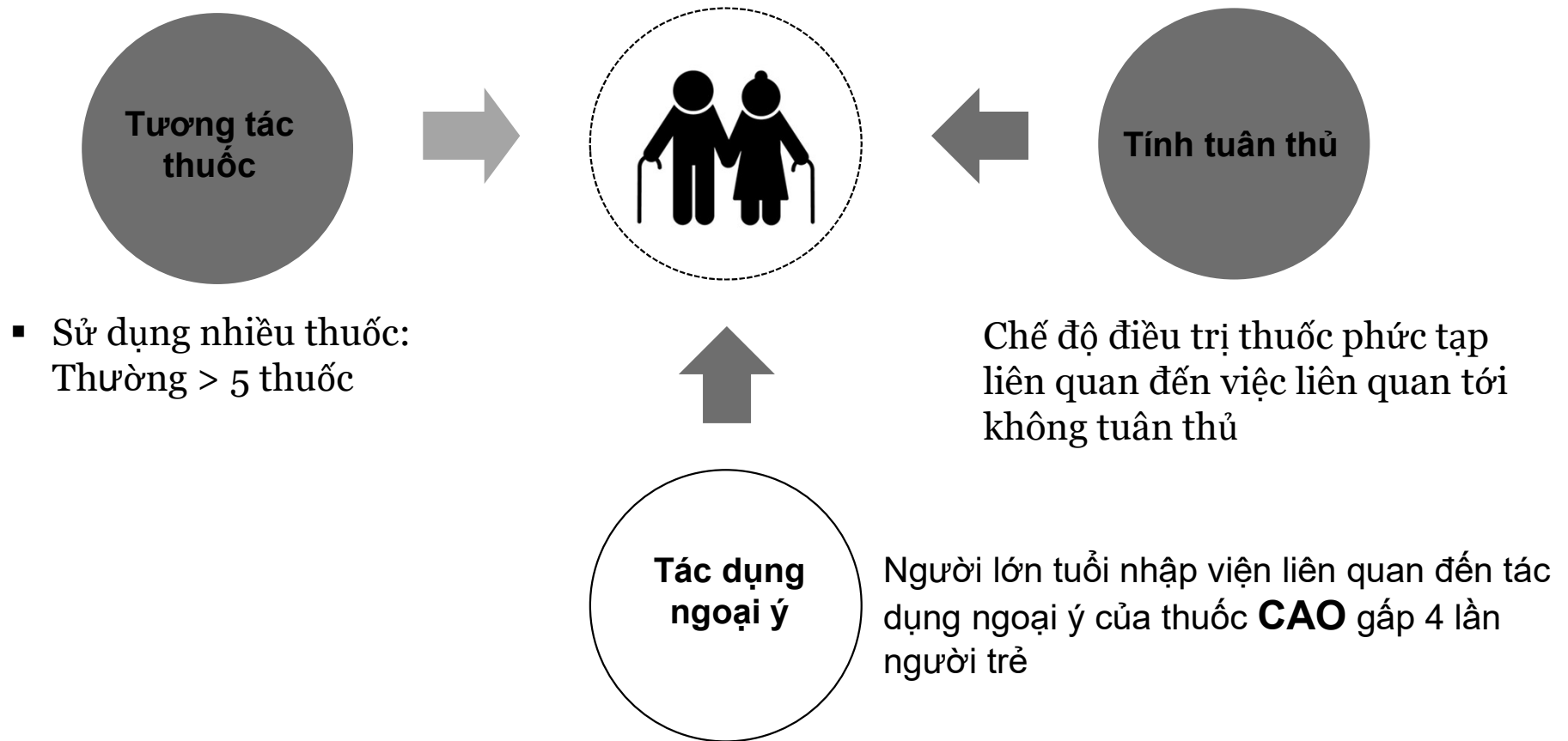
Statin myotoxicity

Rhabdomyolysis

Myopathy

Myalgia

Những điểm cần cân nhắc trên dân số lớn tuổi



Khuyến cáo lựa chọn statin trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ khó dung nạp statin

- Khuyến cáo sử dụng liều pháp statin có cường độ trung bình ở những BN có khuynh hướng có đặc điểm sau:
 - BN có nhiều bệnh đi kèm hoặc có bệnh lý nghiêm trọng như suy giảm chức năng gan, thận
 - BN có tiền sử không dung nạp statin
 - BN có tăng ALT không giải thích được > 3 lần ULN
 - BN sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng tới statin
 - BN > 75 tuổi
 - BN có tiền sử đột quỵ, xuất huyết
 - BN gốc Châu Á
 - Không nên đo CK thường xuyên, mặc dù việc đo CK ban đầu là hợp lý ở những người có nguy cơ tăng có biến cố bất lợi

Pitavastatin

- Hiệu quả giảm LDL- C, giảm viêm
- Tác dụng phụ
- Tương tác với các thuốc điều trị tim mạch phổ biến
- Giảm đái tháo đường mới mắc cho các đối tượng nguy cơ cao

Hiệu quả giảm LDL-C của Pitavastatin so với các hàm lượng statin cường độ trung bình khác

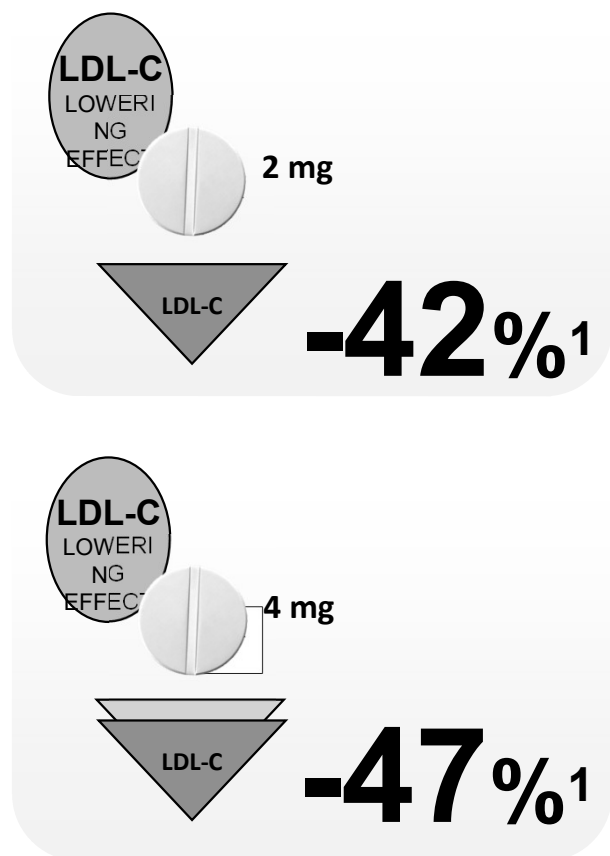


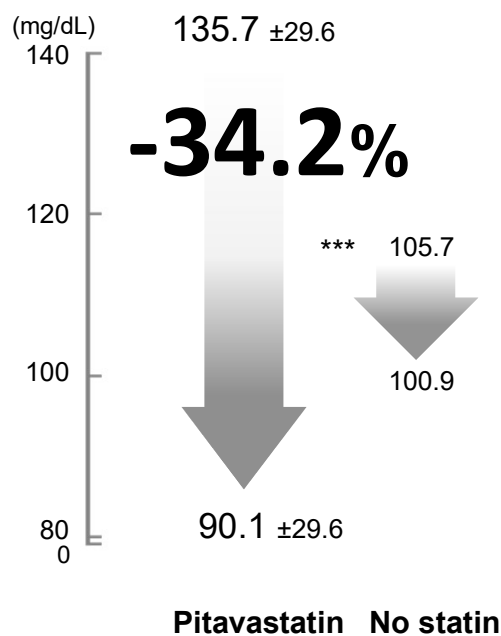
Table 3 LDL lowering efficacy of statins

Statin	Dose	Average LDL reduction
Fluvastatin	40 mg	-25%
	80 mg	-35%
Lovastatin	20 mg	-27%
	40 mg	-38%
Simvastatin	20 mg	-38%
	40 mg	-41%
	80 mg	-47%
Pravastatin	40 mg	-34%
	80 mg	-37%
Atorvastatin	10 mg	-39%
	20 mg	-43%
	40 mg	-50%
Rosuvastatin	80 mg	-60%
	5 mg	-45%
	10 mg	-52%
Pitavastatin	20 mg	-56%
	40 mg	-63%
	1 mg	-34%
	2 mg	-42%
	4 mg	-47%
	8 mg	-55%

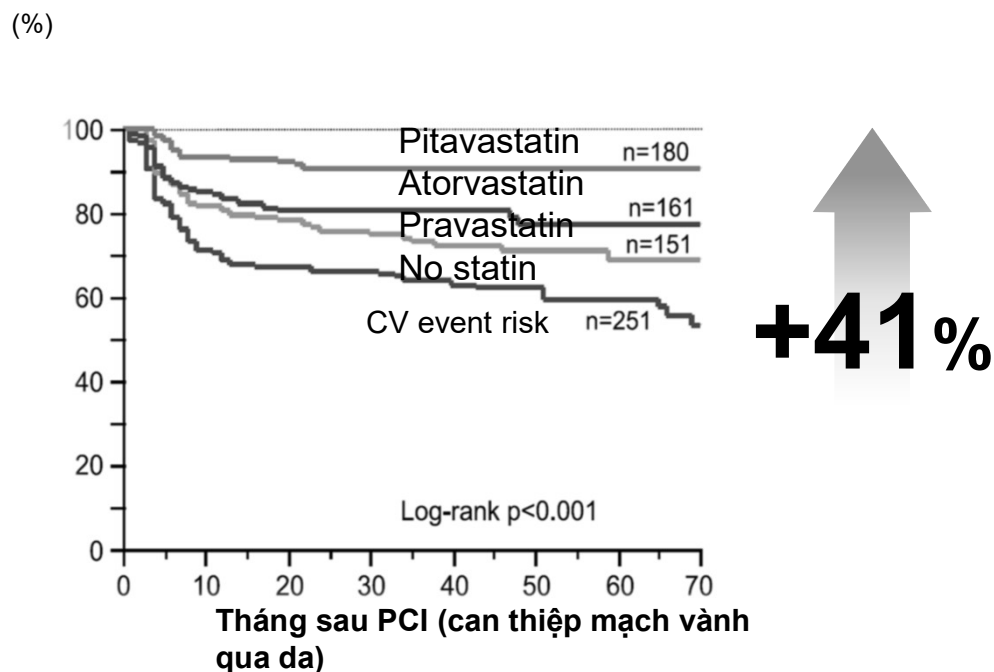
Note: Comparative LDL-C lowering efficacy of statins obtained from multiple trials. ^{18,21,48,49,51,66}

Tăng tỷ lệ sống mà không xảy ra biến cố tim mạch trên bệnh nhân sau can thiệp PCI

LDL-C

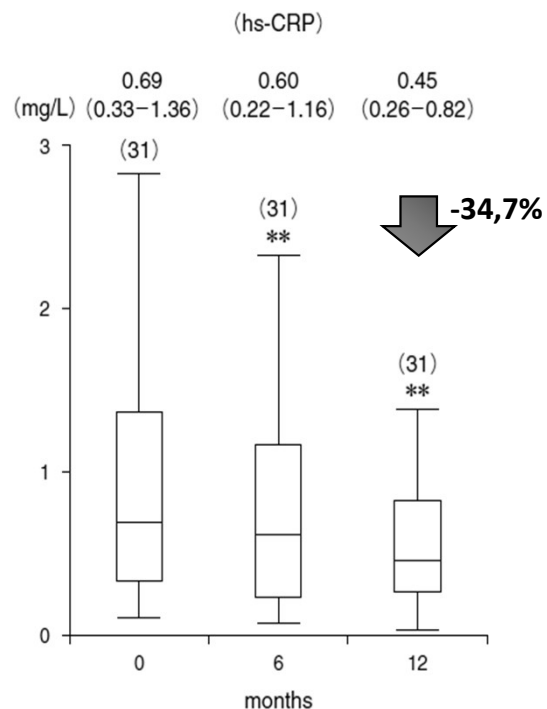


Tỷ lệ sống mà không xảy ra biến cố



Nghiên cứu **CIRCLE**: Nghiên cứu hồi cứu, một trung tâm, đánh giá hiệu quả giảm biến cố tim mạch trên 743 bệnh nhân vừa can thiệp mạch vành qua da (PCI) - sử dụng pitavastatin và không sử dụng pitavastatin trong thời gian 70 tuần

Nghiên Cứu Kishimen: Pitavastatin cải thiện đáp ứng viêm trên bệnh nhân rối loạn lipid máu



- Số bệnh nhân trong NC có đánh giá chỉ số hs CRP: 31
- **: p<0,01

Nhiều nghiên cứu tiền cứu cho thấy rằng hs- CRP tăng cao là một yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch xơ vữa và việc tăng nhẹ hs-CRP có thể dẫn đến sự tiến triển bệnh lý tim mạch xơ vữa. Một số nghiên cứu cũng cho rằng statin làm giảm hs-CRP.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu đa trung tâm, tiền cứu mở nhãn đánh giá hiệu quả pitavastatin 1 & 2 mg trên thông số lipid máu và chỉ số hs - CRP

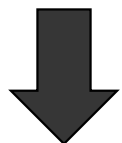
Đối tượng nghiên cứu: 178 bệnh nhân Nhật Bản bị rối loạn lipid máu, pitavastatin 1mg (n=44) và pitavastatin 2mg (n=134); trong đó 31 BN được đánh giá chỉ số hs-CRP

Thời gian nghiên cứu: 12 tháng

Kết quả: Pitavastatin giảm **34,7%** chỉ số hs-CRP (từ 0,69 mg/l -> 0,45 mg/dl) sau 12 tháng điều trị.

Pitavastatin có đặc tính dược động học khác với các statin

PITAVASTATIN



- ☐ Chênh hướng sự chuyển hóa khỏi CYP 3A4 nơi mà các thuốc khác được chuyển hóa
- ☐ Phần lớn được thải trừ dạng không đổi thành mật
- ☐ Độ sinh khả dụng tốt
- ☐ Kéo dài thời gian tác dụng

Type	Statin	Sự hòa tan (log P)	CYP chuyển hóa (in human)	Trao đổi chất	Bài tiết	SKD (%)	Bài tiết vào nước tiểu	T _{1/2} (hr)
Not Metabolized by CYP	Pravastatin	Water-soluble (-0.47)	Negligible	-	Unchanged	17	20	1-2
	Pitavastatin	Fat-soluble (1.49)	CYP2C9 Minor	-	Unchanged	60*	<2	11
	Rosuvastatin	Water-soluble (-0.33)	Minor CYP2C9 CYP2C1	-	Mainly Unchanged	20	10	19
Metabolized by CYP	Atorvastatin	Fat-soluble (1.53)	CYP3A4	Yes	No Data	12	2	14
	Simvastatin	Fat-soluble (4.40)	CYP3A4	Yes	Metabolic	<5	13	1-2
	Fluvastatin	Fat-soluble (1.73)	CYP2C9 Minor	No	Metabolic	10-35	<6	1.2

1. Wiggins BS et al. Circulation, 2016; e 468-e495

2. Ward, et al, Statin Toxicity Mechanistic Insights and Clinical Implications, Circulation Research



NC LIVES: TỈ LỆ TÁC DỤNG PHỤ THẤP GHI NHẬN SAU 3 THÁNG & 2 NĂM ĐIỀU TRỊ VỚI PITAVASTATIN

Số lượng BN: 20.279

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

Nghiên cứu LIVES là nghiên cứu hậu mãi (**Real world evidence**) được thực hiện trên 20.279 bệnh nhân Nhật Bản nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của pitavastatin. Đa số 84% là các tác dụng bất lợi nhẹ.

	Tỷ lệ tác dụng phụ sau 3 tháng	Tỷ lệ tác dụng phụ sau 2 năm điều trị
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%

LIVE study. pn Pharmacol Ther 35: 9, 2007

Pitavastatin và Pravastatin: ít tương tác với các thuốc điều trị tim mạch phổ biến

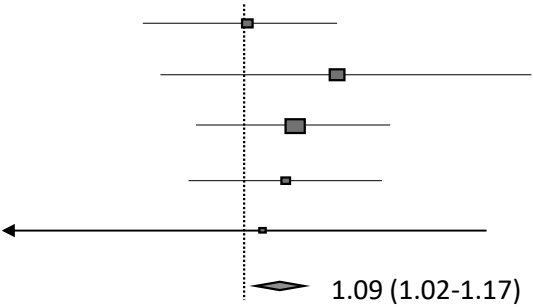
Statin	Fold ↑ Statin AUC by CYP Inhibitors		Fold ↑ Statin AUC by Other Agents
	Erythromycin Clarithromycin	Verapamil Diltiazem	Gemfibrozil
Atorvastatin	1.5 to 5	?	< 1.5
Fluvastatin	(~)	(~)	(~)
Lovastatin	4 to 12	3 to 8	2 to 3
Pitavastatin	(~)	(~)	≤ 1.5
Pravastatin	≤ 2	(~)	2
Rosuvastatin	(~)	(~)	2
Simvastatin	4 to 12	3 to 8	2 to 3

Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. 2012;6:280606.

Statin tăng nguy cơ ĐTĐ mới mắc

9% tăng nguy cơ khởi phát ĐTĐ mới mắc liên quan đến Statin (1)

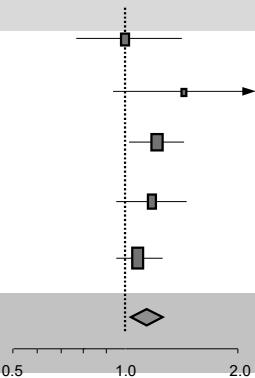
Rosuvastatin 1.18 (1.04-1.33)
N = 24,714
Atorvastatin 1.14 (0.89-1.46)
N = 7,773
Simvastatin 1.11 (0.97-1.26)
N = 18,815
Pravastatin 1.03 (0.90-1.19)
N = 33,627
Lovastatin 0.98 (0.70 – 1.38)
N = 6,211
OVERALL 1.09 (1.02-1.17)
N = 91,140



Rosuvastatin 20 mg ²⁰	26%
Simvastatin 40 mg	21%
Atorvastatin 10 mg ²¹	15%
Pravastatin 40 mg	7%

12% tăng nguy cơ mắc ĐTĐ khi thay đổi cường độ sử dụng (2)

Incident Diabetes	Statin	Intensive Dose	Moderate Dose	OR (95% CI)
PROVE IT-TIMI 22, ¹⁸ 2004	Atorvastatin 80mg Pravastatin 40mg	101/1707 (5.9)	99/1688 (5.9)	1.01 (0.76-1.34)
A to Z, ¹⁷ 2004	Simvastatin 40-80 mg 20 mg	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37 (0.94-2.01)
TNT, ¹⁵ 2005	Atorvastatin 80 mg atorvastatin 10mg	418/3798 (11.0)	358/3797 (9.4)	1.19 (1.02-1.38)
IDEAL, ¹⁶ 2005	Atorvastatin 80mg, Simvastatin 20- 40mg	240/3737 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15 (0.95-1.40)
SEARCH, ⁵ 2010	Simvastatin 80 mg - Simvastatin 20 mg	625/5396 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07 (0.95-1.21)
Pooled odds ratio	All statin	1449/16408 (8.8)	1300/16344 (8.0)	1.12 (1.04-1.22)



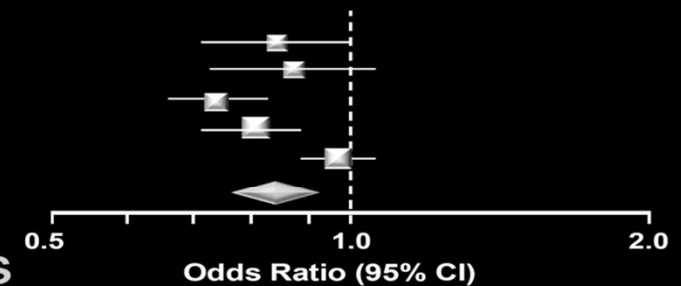
Ref.14 . Sattar N et al. Lancet 2010 .
R15. JAMA. 2011;305(24):2556-2564.
Ref. 20. NC JUPITER.
Ref 21. NC ASCOTT IIA

Lợi ích trên tim mạch của statin vẫn cao hơn nguy cơ gây đái tháo đường mới mắc

Incident CVD

	Cases Total No (%)		
	Intensive Dose	Moderate Dose	
PROVE-IT TIMI 22	315/1707(18.4)	355/1688 (21)	0.85
A to Z	212/1768 (12)	234/1736 (13.5)	0.87
TNT	647/3798 (17)	830/3797 (24.6)	0.73
IDEAL	776/3737 (20.8)	917/3724 (24.6)	0.80
SEARCH	1184/5398 (21.9)	1214/5399 (22.5)	0.97
Pooled odd ratio	3134/16408 (19.1)	3550/16344 (21.7)	0.84

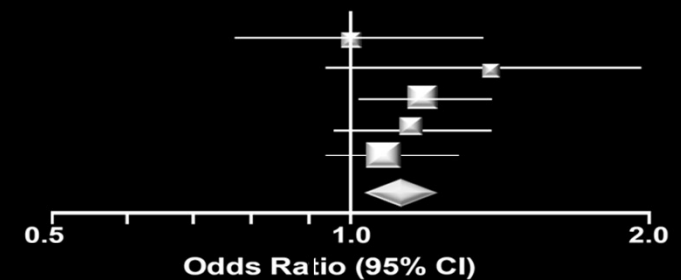
Intensive vs Moderate=  16% CV Events



Incident Diabetes

	Intensive Dose	Moderate Dose	
PROVE-IT TIMI 22	101/1707(5.9)	99/1688 (5.9)	1.01
A to Z	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37
TNT	418/3798 (11)	358/3797 (9.4)	1.19
IDEAL	240/3737 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15
SEARCH	625/5398 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07
Pooled odd ratio	1449/16408 (8.9)	1300/16344 (8.0)	1.12

Intensive vs Moderate=  12% New onset diabetes



2 extra cases of diabetes 1000 pts/year, but 6.5 major CVD events saved

Một số bệnh nhân có yếu tố gia tăng nguy cơ Đái Tháo Đường mới mắc



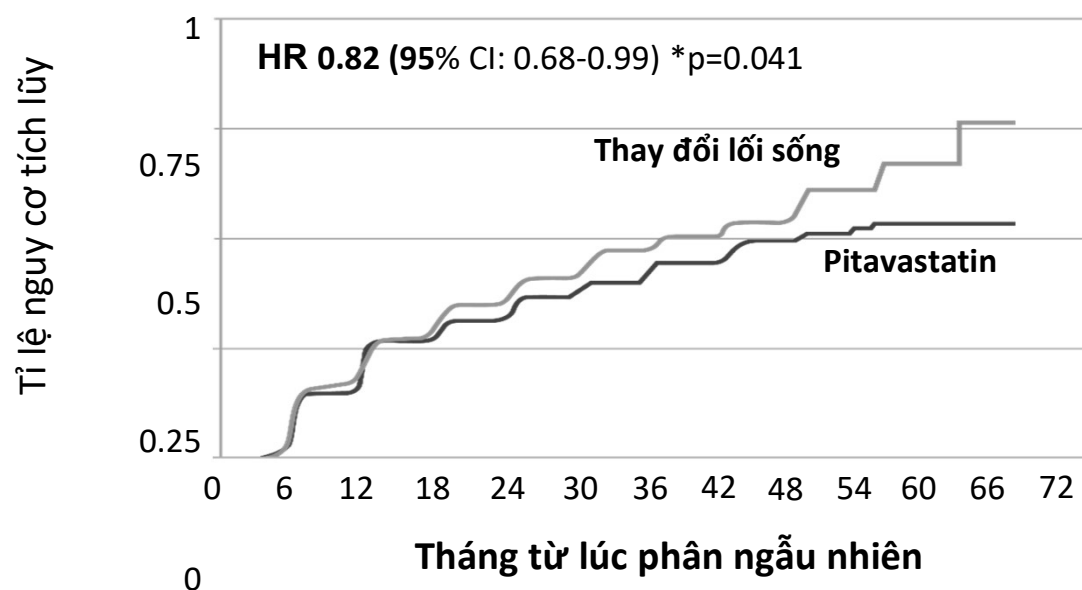
PHÂN TÍCH GỘP TRÊN 15 NGHIÊN CỨU NGẪU NHIÊN: PITAVASTATIN không gây ảnh hưởng đến đường huyết đói và HbA1C so với giả dược

TKNC: Phân tích gộp trên – 15 nghiên cứu ngẫu nhiên RCT trên bệnh nhân rối loạn lipid máu không có ĐTĐ để ghi nhận sự tác động của pitavastatin trên các chỉ số đường huyết bao gồm HbA1c và đường huyết đói

Kết quả:

Thông số	Nhóm pitavastatin	Nhóm chứng	Thay đổi TB Hoặc RR (HR (0,95% CI))
	Tổng số bệnh nhân	Tổng số bệnh nhân	
Đường huyết đói Thay đổi TB	3236	1579	-0,01 (-0,77; 0,74)
HbA1c Mean difference	481	473	-0,03 (-0,01; 0,05)

NC J- PREDICT: PITAVASTATIN làm giảm nguy cơ ĐTĐ mới mắc trên bệnh nhân Tiền ĐTĐ



↓ 18%

Nguy cơ ĐTĐ mới mắc

Số lượng bệnh nhân

• Thay đổi lối sống	556	500	405	350	277	190	123	77	42	15	5
• Pitavastatin	534	475	385	320	263	178	124	101	62	30	23

- Nghiên cứu **J-PREDICT**: nghiên cứu tiền 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

Kết luận

- Statin là lựa chọn đầu tay trong điều trị rối loạn lipid máu

- Lựa chọn statin hoạt lực cao và hoạt lực trung bình

tùy theo mục tiêu phòng ngừa biến cố tim mạch

- **Khuyến cáo lựa chọn statin**

trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ khó dung nạp statin

- Pitavastatin:

- + Tác dụng phụ thấp và không liên quan với tăng liều

- + cải thiện đáp ứng viêm trên bệnh nhân rối loạn lipid máu

- + Tăng tỷ lệ sống mà không xảy ra biến cố tim mạch trên bệnh nhân sau can thiệp PCI

- + không gây ảnh hưởng đến đường huyết đói và HbA1c