

SỬ DỤNG STATIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN

GS. TS. BS. Nguyễn Đức Công

Giảng viên Cao cấp Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Phó Chủ tịch Hội Lão khoa Việt Nam
Phó Chủ tịch Hội Nội khoa Việt Nam
Phó Chủ tịch Hội Tim mạch Tp. HCM
Chủ tịch Hội đồng Bảo vệ sức khỏe cán bộ miền Nam
Phó Chủ nhiệm Bộ môn Nội, Khoa Y ĐHQG Tp. HCM

Disclaimer

- The content that will be presented represents the opinions and experience of the respective presenters only and does not necessarily represent the views or recommendations of Viatris Vietnam in any manner whatsoever.
- Images/ citation seen in this presentation either belong to the speaker or have been sourced by the speaker.
- Viatris Vietnam has reviewed the content to meet specified standards in this document but not to ensure references are correctly cited and copyrights for the images/citations. Viatris Vietnam, its subsidiaries or affiliates does not, in any manner, owe any responsibility or liability for the accuracy or correctness of the content in the presentation.

Gánh nặng bệnh tật toàn cầu của rối loạn lipid máu và các hệ quả

Tỷ lệ rối loạn lipid máu toàn cầu và tử vong liên quan

2.6 triệu
tử vong (tổng cộng 4.5%)



Tăng cholesterol có thể gây

&



29.7 triệu
số năm sống được hiệu chỉnh
theo mức độ bệnh tật
(DALYS)

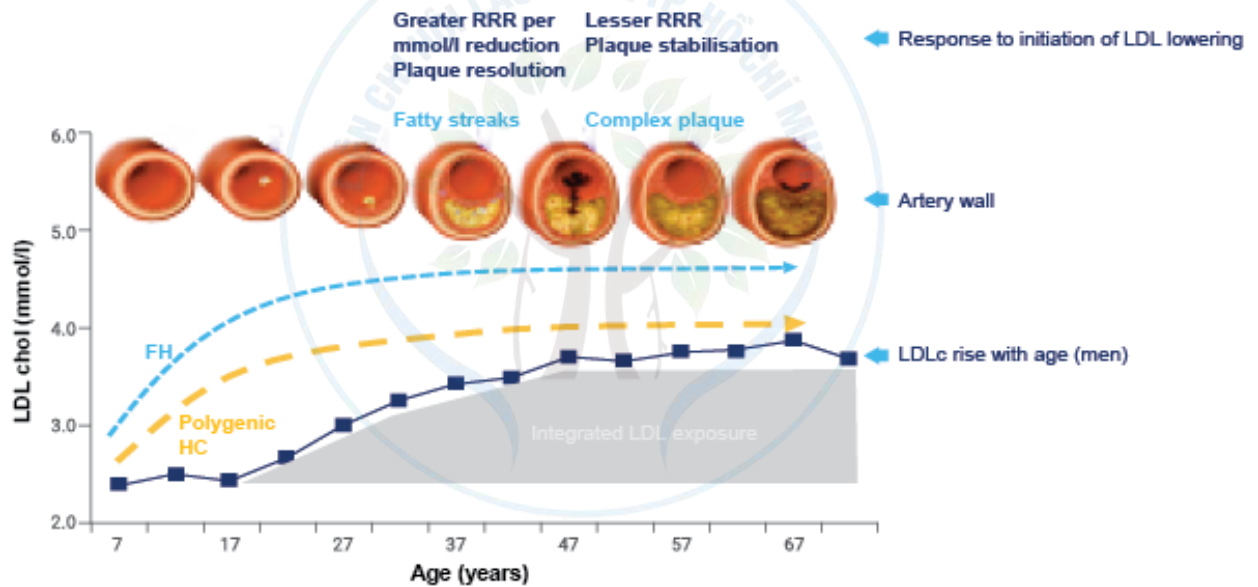
Tỷ lệ tăng cholesterol
toàn phần
cao nhất ở
Châu Âu (54%)

Tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần tăng theo mức độ thu nhập

- Các nước thu nhập thấp: **25%** người lớn có tăng cholesterol
- Các nước thu nhập thấp-trung bình: **33%** người lớn tăng cholesterol
- Các nước thu nhập cao: **50%** người lớn tăng cholesterol

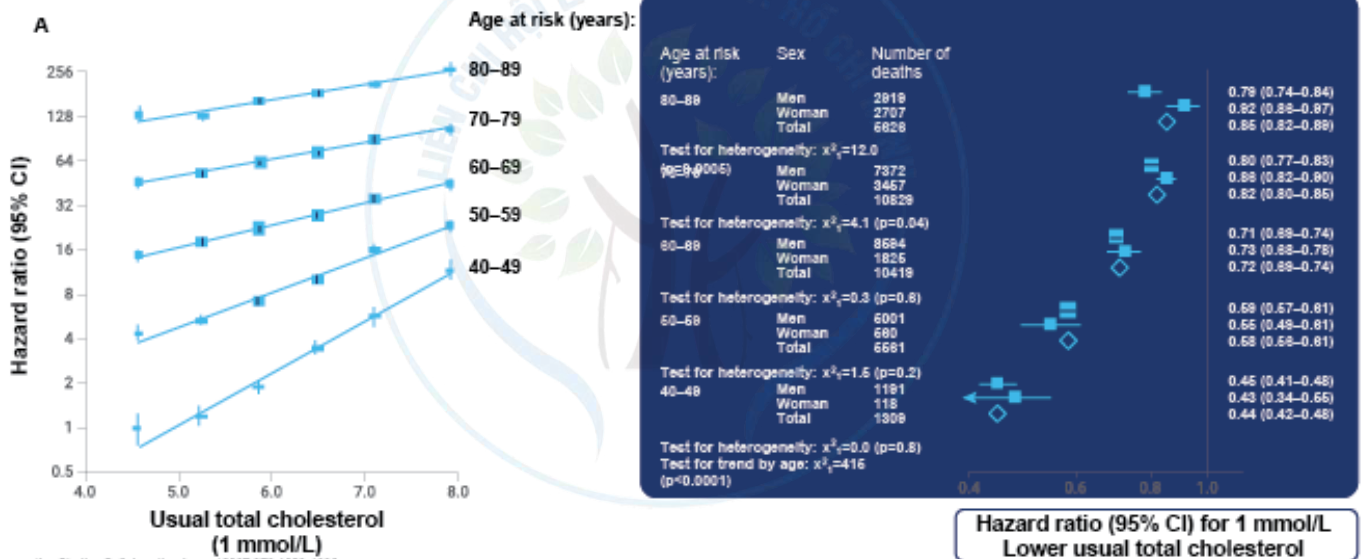
1. WHO | Raised cholesterol [Internet]. Who.int. 2019 [cited 29 August 2019]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text.html; accessed on Jan 27, 2021

Tuổi và tác động của LDL-C trên xơ vữa động mạch



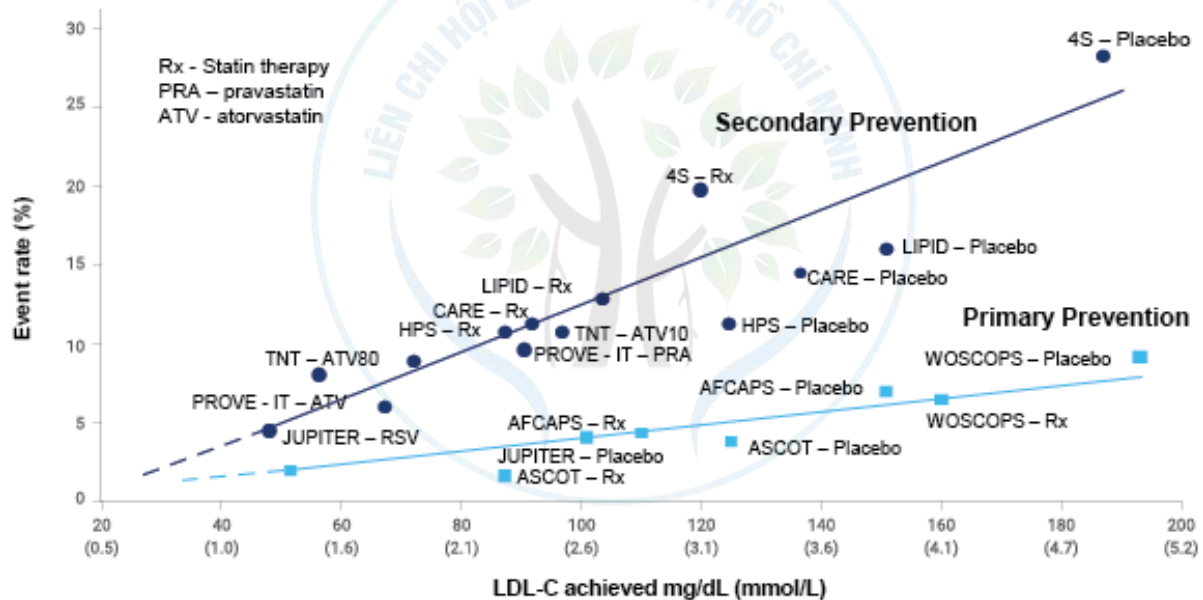
FH, familial hypercholesterolemia; HC, hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RRR, relative risk reduction.
Packard CJ. Trends Cardiovasc Med 2018;28:348-354.

Tuổi, cholesterol và nguy cơ bệnh mạch vành Tiên lượng giảm nguy cơ tương đối nhiều hơn khi can thiệp sớm



Prospective Studies Collaboration Lancet 2007;370:1829-1839.

Mối liên hệ của LDL-C với bệnh mạch vành trong các thử nghiệm của statin



Các hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu

Circulation

CHOLESTEROL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

Circulation

ACC/AHA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines



European Heart Journal (2020) **41**, 111–188
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES



2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*

American Diabetes Association

Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S125–S150 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>

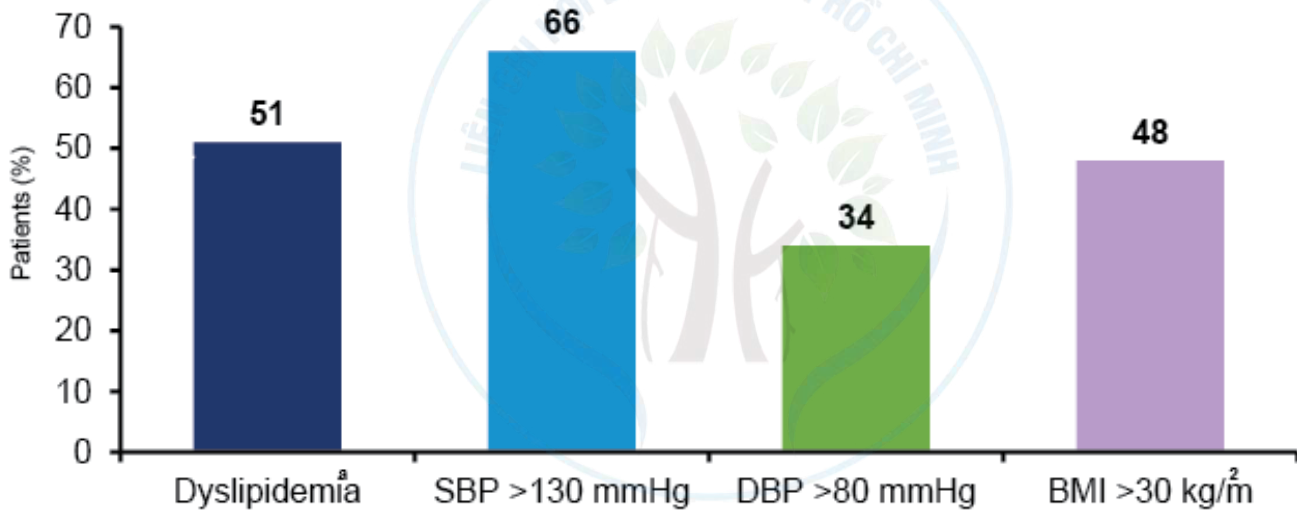
Hướng dẫn ESC/EAS 2019: Lưu đồ sử dụng thuốc làm giảm LDL-C



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SCORE, Systemic Coronary Risk Estimator; T1DM, type 1 DM; T2DM, type 2 DM; TC, total cholesterol.
Mach F, et al. *Eur Heart J* 2019;00:1-78.

Điều trị rối loạn lipid máu bằng statin trên quần thể dân số đặc biệt:
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

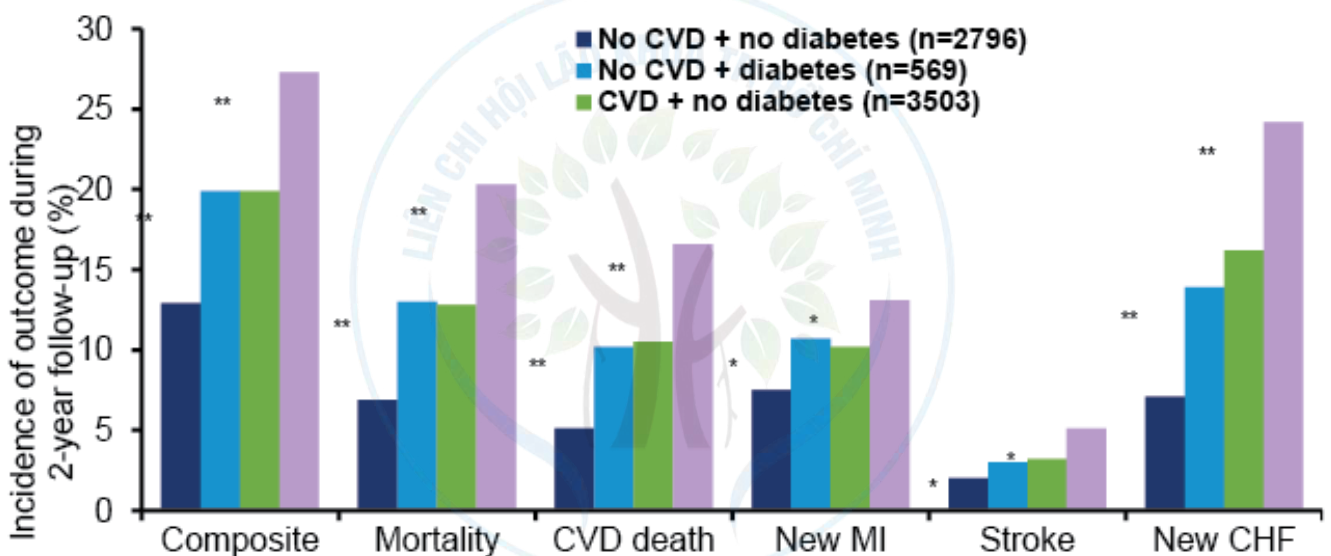
Nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường type 2



^aInternational Classification of Disease (ICD-10) category E-78. Includes pure hypercholesterolemia, pure hyperglyceridemia, mixed hyperlipidemia, and other lipoprotein metabolism disorders
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/E70-E90>
BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure

Wilke W, et al. Cardiovasc Diabetol 2015;DOI 10.1186/s12933-015-0179-2 13

Mối liên hệ giữa đái tháo đường và bệnh tim mạch

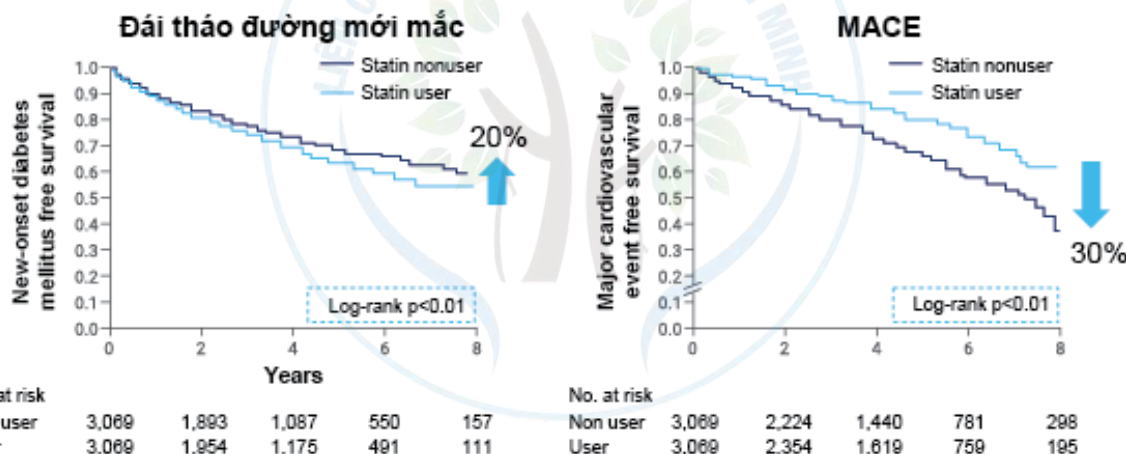


*P <0.01, ** P <0.001 versus patients without diabetes
OASIS registry: prospectively collected from patients hospitalized with unstable angina or non-Q-wave MI
CHF, congestive heart failure; MI, myocardial infarction

Malmberg K et al. Circulation 2000;102:1014-1019 14

Lợi ích điều trị vượt trội so với hệ quả gây ĐTĐ mới mắc trên bệnh nhân dùng statin

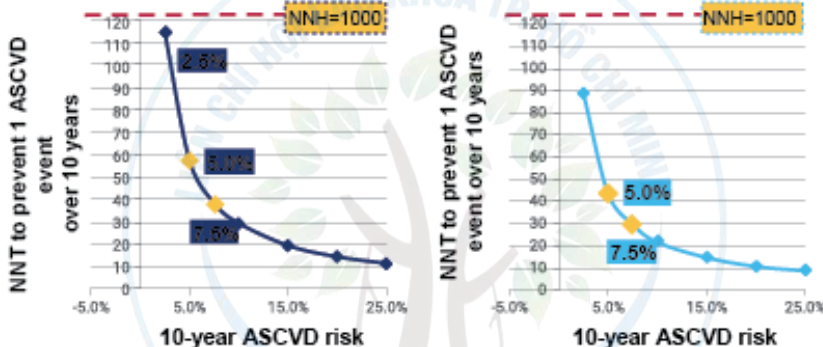
Nguy cơ đái tháo đường mới mắc vs hiệu quả giảm MACE với điều trị statin trên bệnh nhân tiền đái tháo đường



MACE, major adverse cardiovascular event.
Wang KL, et al. Am J Cardio/2014;113:631-636.

Lợi ích giảm nguy cơ bệnh tim mạch vượt xa bất kỳ tác hại tiềm ẩn nào của điều trị statin^{1,2}

ĐIỀU TRỊ STATIN CƯỜNG ĐỘ TRUNG BÌNH
Giảm 35% nguy cơ tương đối ASCVD từ điều trị statin cường độ trung bình; NNT để phòng ngừa 1 biến cố ASCVD khác nhau tùy theo ước lượng nguy cơ 10-năm của ASCVD; NNH dựa trên 01 trường hợp đái tháo đường mới mắc mỗi 100 cá thể* được điều trị bằng statin trong 10 năm.



ĐIỀU TRỊ STATIN CƯỜNG ĐỘ CAO
Giảm 45% nguy cơ tương đối ASCVD từ điều trị statin cường độ cao; NNT để phòng ngừa 1 biến cố ASCVD khác nhau tùy theo ước lượng nguy cơ 10-năm của ASCVD; NNH dựa trên 03 trường hợp đái tháo đường mới mắc mỗi 100 cá thể* được điều trị bằng statin trong 10 năm.

*ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease=nonfatal and fatal myocardial infarction and stroke
**Serious myopathy/thrombocytopenia/hemorrhagic stroke/diabetes. A conservative estimate of adverse events includes excess cases of incident diabetes, myopathy, and hemorrhagic stroke. The NNH is dominated by excess cases of diabetes, with minimal contribution by myopathy (approximately 0.01 excess case per 100) and hemorrhagic stroke (approximately 0.01 excess case per 100 for hemorrhagic stroke).

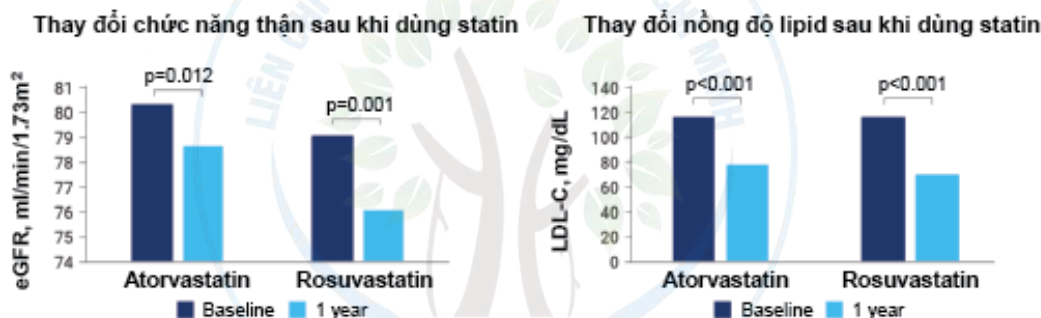
NO EXCESS HARM FROM DIABETES OR IN THOSE WITH DIABETES
NNH=1000 for both moderate & high intensity statins

NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat

1. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardio/2014;63:2889-2904. 2. Robinson JG. Curr Opin Lipidol. 2015;26:226-236.

Điều trị statin trên bệnh nhân ĐTĐ Châu Á: tác động trên chức năng thận

Mục tiêu: để đánh giá và so sánh tác động của statin trên chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường Châu Á



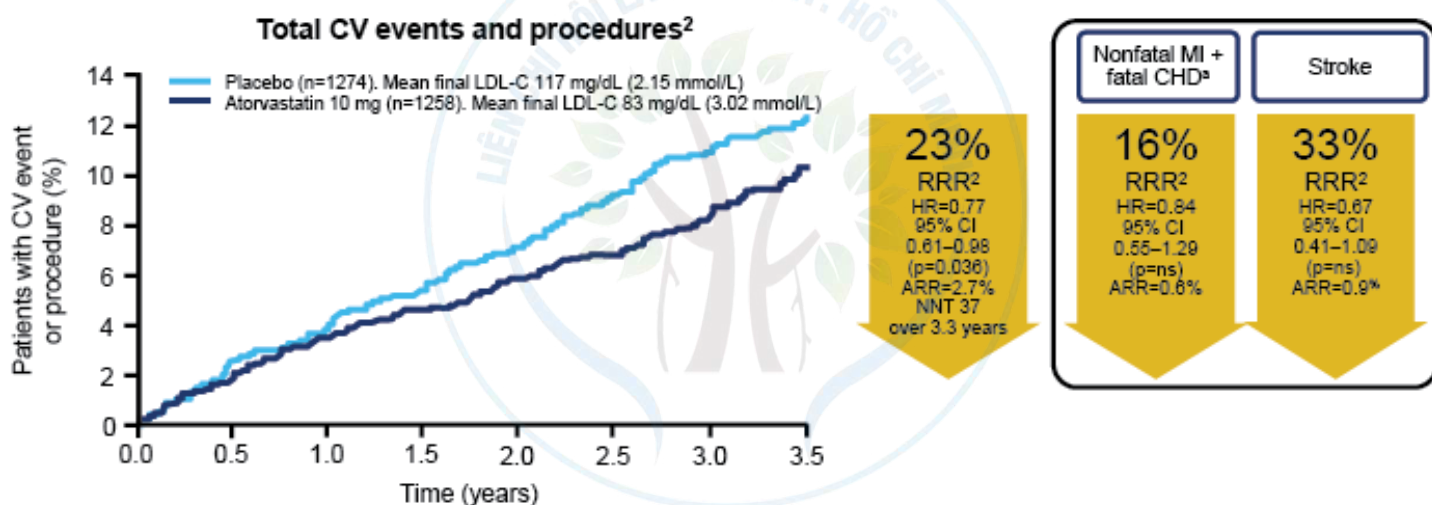
Trên cả 2 nhóm điều trị, bệnh nhân cải thiện nồng độ lipid và giảm có ý nghĩa eGFRs

Kết luận: liều atorvastatin cường độ trung bình có ít tác động bất lợi trên chức năng thận hơn rosuvastatin

GFR, glomerular filtration rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.
Han E, et al. *Endocrinol Metab.* 2017;32:274-280.

ASCOT-LLA: hiệu quả của atorvastatin giảm biến cố tim mạch trên BN tăng HA, ĐTĐ + ≥2 yếu tố nguy cơ

In the overall ASCOT-LLA population (HTN + ≥3 other risk factors), atorvastatin 10 mg reduced primary endpoint by 36% vs. placebo (HR 0.64; 95% CI 0.50–0.83; p=0.0005)¹

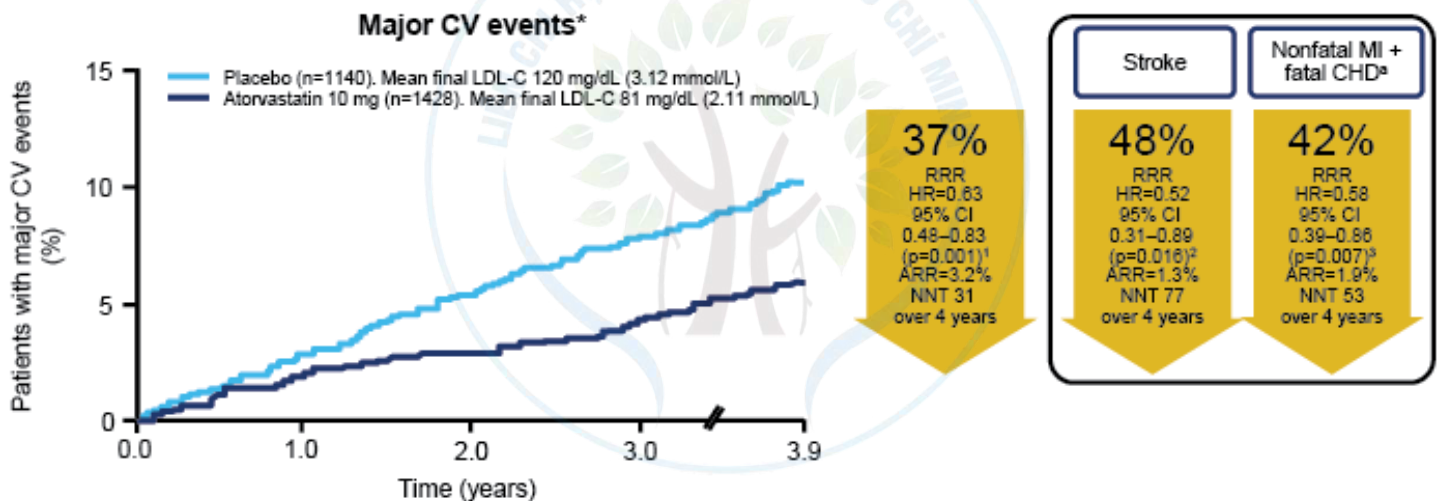


¹Primary endpoint (includes silent MI) ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease

1. Sever PS, et al. *Lancet* 2003;361:1149–1158;
2. Sever PS, et al. *Diabetes Care* 2005;28:1151–1157

CARDS: hiệu quả của atorvastatin trên các biến cố tim mạch chính ở BN ĐTĐ

CARDS was stopped ~2 years early due to significant CV benefits with atorvastatin



*Primary endpoint (acute coronary heart disease event, coronary revascularization, or stroke)

1. Colhoun HM, et al. Lancet 2004;364:685–696;
2. Hitman GA, et al. Diabet Med 2007;24:1313–1321;
3. Liptor Highlights of US Prescribing Information, 2013

19

ESC/EAS 2019: điều trị rối loạn lipid máu trên bệnh nhân đái tháo đường

- Các statin được khuyến cáo là lựa chọn đầu tay điều trị giảm lipid máu trên bệnh nhân đái tháo đường và tăng LDL-C: việc sử dụng statin được xác định dựa trên nguy cơ tim mạch của bệnh nhân và nồng độ LDL-C (hoặc không HDL-C) mục tiêu
- Nếu không đạt được LDL-C mục tiêu, khuyến cáo điều trị phối hợp với ezetimibe
- Điều trị statin cường độ cao nên được cân nhắc trước khi thực hiện điều trị phối hợp
- Nếu bệnh nhân có nguy cơ tim mạch rất cao, với nồng độ LDL-C cao mặc dù đã sử dụng liều tối đa statin có thể dung nạp, khi đã phối hợp với ezetimibe, hoặc trên bệnh nhân không dung nạp statin, khuyến cáo dùng thuốc ức chế PCSK9
- Thay đổi lối sống (tập trung vào giảm cân, và giảm sử dụng các chất carbohydrate hấp thụ nhanh và cồn) và các thuốc fibrates nên được cân nhắc sử dụng trên bệnh nhân nồng độ HDL-C thấp và triglyceride cao
- Statins nên được cân nhắc sử dụng trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 có nguy cơ tim mạch cao, không phân biệt mức LDL-C ban đầu
- Statins nên được cân nhắc sử dụng trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 không triệu chứng sau tuổi 30
- Statins không được khuyến cáo sử dụng trên phụ nữ có thể mang thai

CV, cardiovascular; EASD, European Association for the Study of Diabetes; ESC, European Society of Cardiology; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol.
Cozzolino F, et al. Eur Heart J. 2019;00:1–89.

ESC/EAS 2019: LDL-C mục tiêu trong điều trị rối loạn lipid máu trên bệnh nhân đái tháo đường

Mục tiêu điều trị trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 dựa trên các mức độ nguy cơ

Nguy cơ rất cao	<ul style="list-style-type: none">LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) và giảm LDL-C tối thiểu 50% so với ban đầu*Mục tiêu Non-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL)
Nguy cơ cao	<ul style="list-style-type: none">Mục tiêu LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) và giảm LDL-C tối thiểu 50% so với ban đầu*Non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL)
Nguy cơ trung bình	<ul style="list-style-type: none">LDL-C of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL)

CV, cardiovascular; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol.
Cosentino F, et al. *Eur Heart J*. 2019;40:1-9.

Điều trị rối loạn lipid máu bằng statin trên quần thể dân số đặc biệt:
BỆNH THẬN MẠN TÍNH

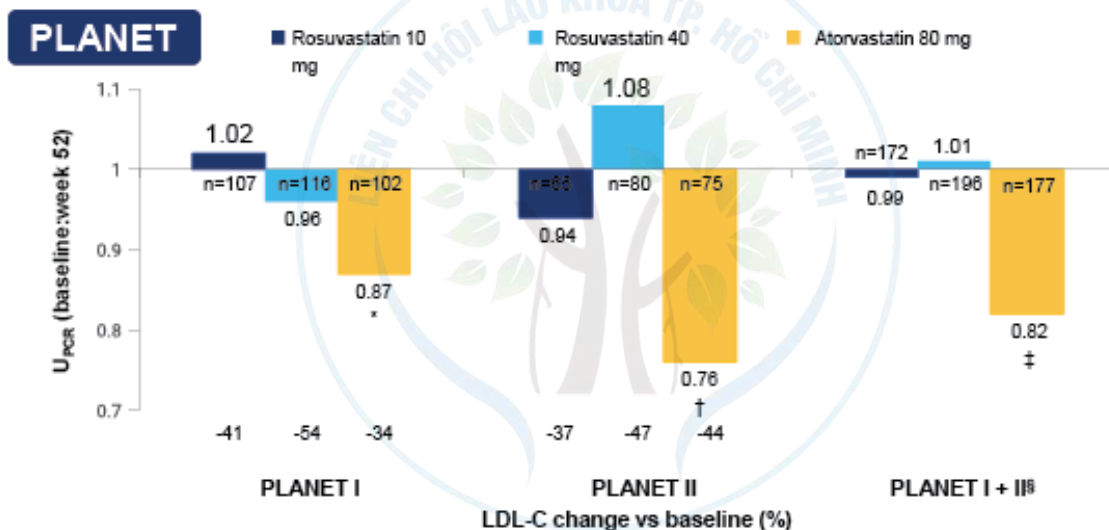
PLANET I và II:
Chức năng thận trên bệnh nhân bệnh thận mạn, có và không có
đái tháo đường, dùng statin



Kết cục chính: thay đổi tỷ lệ protein niệu/ creatinine niệu (U_{PCR}) khi bắt đầu đến tuần 52 hoặc giá trị điều trị cuối cùng quan sát được (LOCF tuần 52)

*Intention-to-treat (ITT) populations.
1. Urinary protein/creatinine ratio 500–5,000 mg/g; 2. Fasting LDL-C ≥90 mg/dL (2.33 mmol/L).
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.
De Zeeuw D et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3: 181–190.

PLANET I và II:
Kết cục trên thận: U_{PCR} thời điểm 1 năm sau dùng statins



*p<0.033 vs baseline; †p<0.003 vs baseline; ‡p<0.0003 vs baseline.
§Post hoc analysis.
 U_{PCR} , Urine protein/urine creatinine.
De Zeeuw D et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3: 181–190.

Các kết luận của nghiên cứu PLANET I



- In diabetic patients with proteinuria:
 - Atorvastatin 80 mg significantly reduced proteinuria (p=0.033 versus baseline)
 - Atorvastatin 80 mg showed no significant change in eGFR

de Zeeuw D, et al. Lancet Diabetes Endo 2015;3:181–190. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3) (last accessed September 2020)

25

Khuyến cáo điều trị trên các biến chứng thận

Guidelines	Population	Treatment recommendations
2019 ESC/EAS ¹	Patients with non-dialysis-dependent stage 3-5 CKD	Statin or statin/ezetimibe combination
	Patients already on statins, ezetimibe, or a statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation and with ASCVD	Continue statin therapy
	Patients with dialysis-dependent CKD who are free of ASCVD	Statin therapy not recommended
2018 ACC/AHA ²	Adults 40-75 years with LDL-C 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L) who are at 10-year ASCVD risk of 7.5% or higher, CKD not treated with dialysis or kidney transplantation	Initiate moderate-intensity statin or moderate-intensity statins combined with ezetimibe
	Adults with advanced kidney disease that requires dialysis treatment who are currently on statin therapy	Continue statin therapy
	Adults with advanced kidney disease who require dialysis treatment	Statin therapy not recommended

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; ESC/EAS, European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol.
1. Mach F, et al. Eur Heart J 2020; 41:111-188. 2. Grundy SM, et al. J Am Coll Cardiol 2018;25709.

Các vấn đề khi dùng statin điều trị rối loạn lipid máu

AHA/ACC 2018: các tác dụng phụ liên quan statin

The guideline “prefers statin-associated side effects because the large majority of patients are able to tolerate statin rechallenge with an alternative statin or alternative regimen, such as reduced dose or in combination with non-statins”

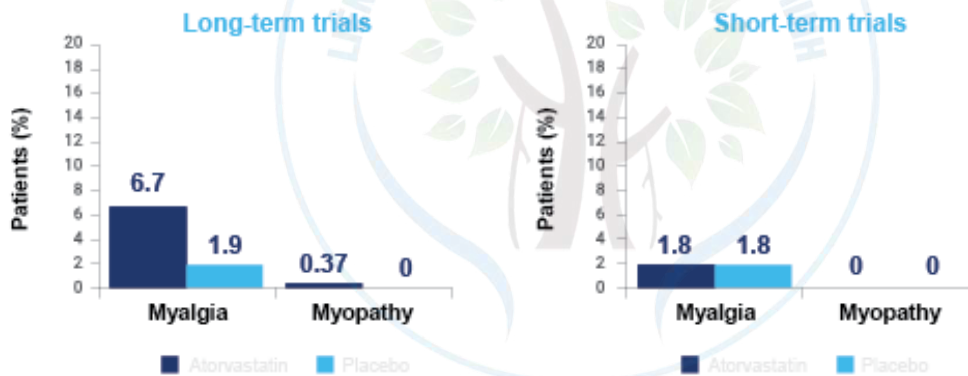
Statin-associated side effects	Frequency	Predisposing factors
Đau cơ (CK bình thường)	RCTs: 1-5% Observational studies/ clinical setting: 5-10%	Age, female sex, low BMI, high-risk medications*, comorbidities*, Asian ancestry, excess alcohol, high levels of physical activity, and trauma
Viêm cơ/bệnh cơ (CK > ULN) có triệu chứng hoặc yếu cơ	Rare	-
Tiêu cơ vân	Rare	-
Bệnh cơ tự miễn liên quan statin	Rare	-
ĐTĐ mới mắc	Depends on population; more frequent if DM risk factors are present	DM risk factors: BMI ≥ 30 , FBG ≥ 100 mg/dL; metabolic syndrome, HbA _{1c} $\geq 6\%$
Transaminase elevation 3 x ULN	Infrequent	-
Suy gan	Rare	-

*High-risk medications: CYP3A4 inhibitors, GATP1B1 inhibitors. *Comorbidities: HIV, renal, liver, thyroid, preexisting myopathy. BMI, body mass index; CK, creatine kinases; DM, diabetes mellitus; FBG, fasting blood glucose; HbA_{1c}, hemoglobin A1C; RCTs, randomized controlled trials; ULN, upper limit of normal. Grundy SM, et al. J Am Coll Cardiol 2018;25:709.

Đau cơ có xảy ra nhưng hiếm khi bị bệnh cơ khi dùng atorvastatin trên bệnh nhân Châu Á

Nghiên cứu này đánh giá tính an toàn của atorvastatin trên bệnh nhân Châu Á trong 58 nghiên cứu ngẫu nhiên

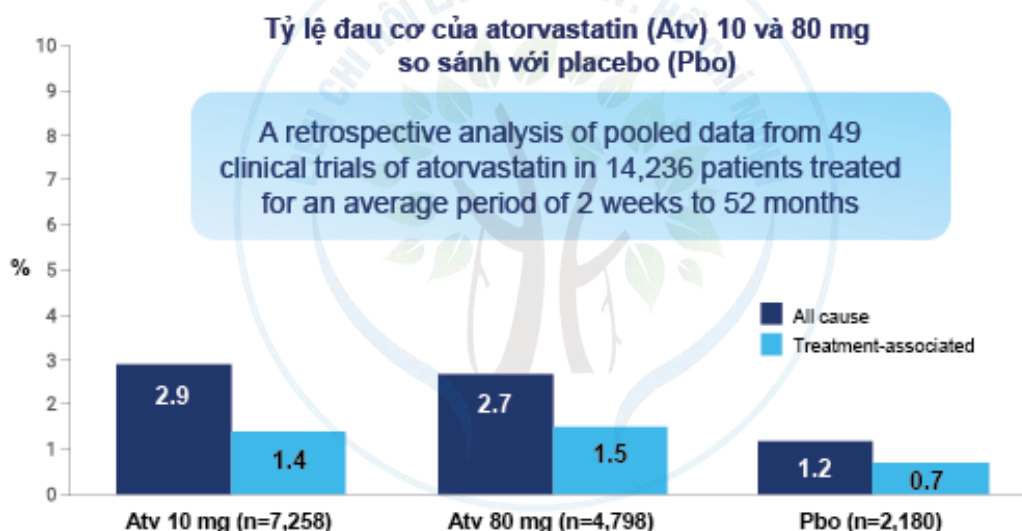
Tỷ lệ bệnh nhân Châu Á bị các tác dụng phụ liên quan đến cơ



Không có trường hợp nào bị tiêu cơ vân được ghi nhận trên bệnh nhân Châu Á sử dụng atorvastatin

Chan JC, et al. Cardiovasc Ther 2016; 34:431-440.

Đau cơ ít xảy ra và có tỷ lệ tương đương trên bệnh nhân dùng atorvastatin 10 mg và 80 mg



Newman C, et al. Am J Cardiol 2006;97:51-57.

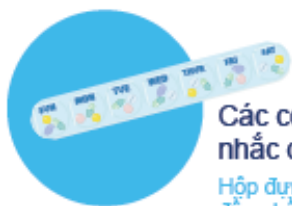
Can thiệp để cải thiện sự tuân thủ điều trị

- Hành vi sử dụng thuốc của bệnh nhân là khá phức tạp. Nhìn chung, có khoảng 33% sẽ tuân thủ điều trị khi được bác sĩ kê đơn, trong khi có khoảng 15–25% sẽ không tuân thủ cho dù có bất kỳ can thiệp nào
- Do đó, các biện pháp can thiệp để cải thiện tuân thủ điều trị có thể nhằm vào khoảng 50% các cá thể có thể tuân trị nếu được hỗ trợ và khuyến khích

Các chiến lược kết hợp nhiều yếu tố có thể thành công: Giáo dục bệnh nhân + tăng tương tác/trao đổi thông tin giữa BS-Bệnh nhân + chăm sóc mở rộng thông qua các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe + đơn giản hóa toa thuốc + tăng cường theo dõi bệnh nhân

Marinang P, et al. *Current Atheroscler Rep* 2013; 15:291.

Lời khuyên của BS để tăng tuân thủ của bệnh nhân



Các công cụ nhắc dùng thuốc

Hộp đựng thuốc, báo giờ, đồng hồ thông minh và các ứng dụng trên điện thoại



Giáo dục BN về các nguy cơ nếu họ không tuân thủ điều trị



Mô tả các tác dụng bất lợi của thuốc

Thường xuyên theo dõi
Qua điện thoại, email, tin nhắn



Cung cấp thông tin kê đơn rõ ràng
3-4 điểm chính, ngôn ngữ dễ hiểu



Kê toa các loại thuốc phối hợp liều cố định hoặc sử dụng ngày 1 lần



Centers for Disease Control and Prevention. Hypertension Control: Action Steps for Clinicians. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services, 2013.

**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH**

Cám ơn sự chú ý lắng nghe!

