

Statin cường độ cao Tác dụng phụ không nhiều như vẫn nghĩ

ThS.BS. Phạm Hữu Thái

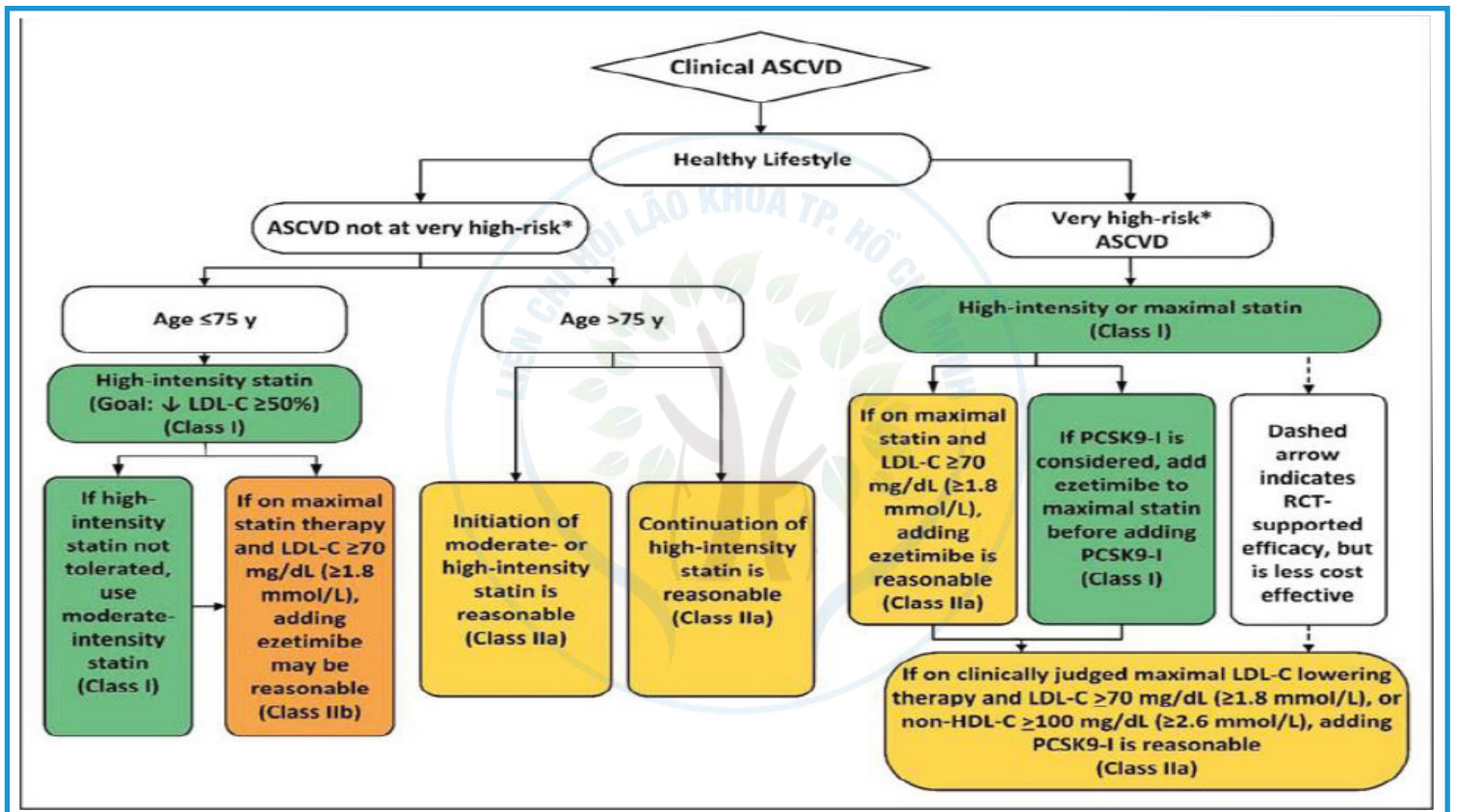
LIPI-2023-0418

DISCLAIMER

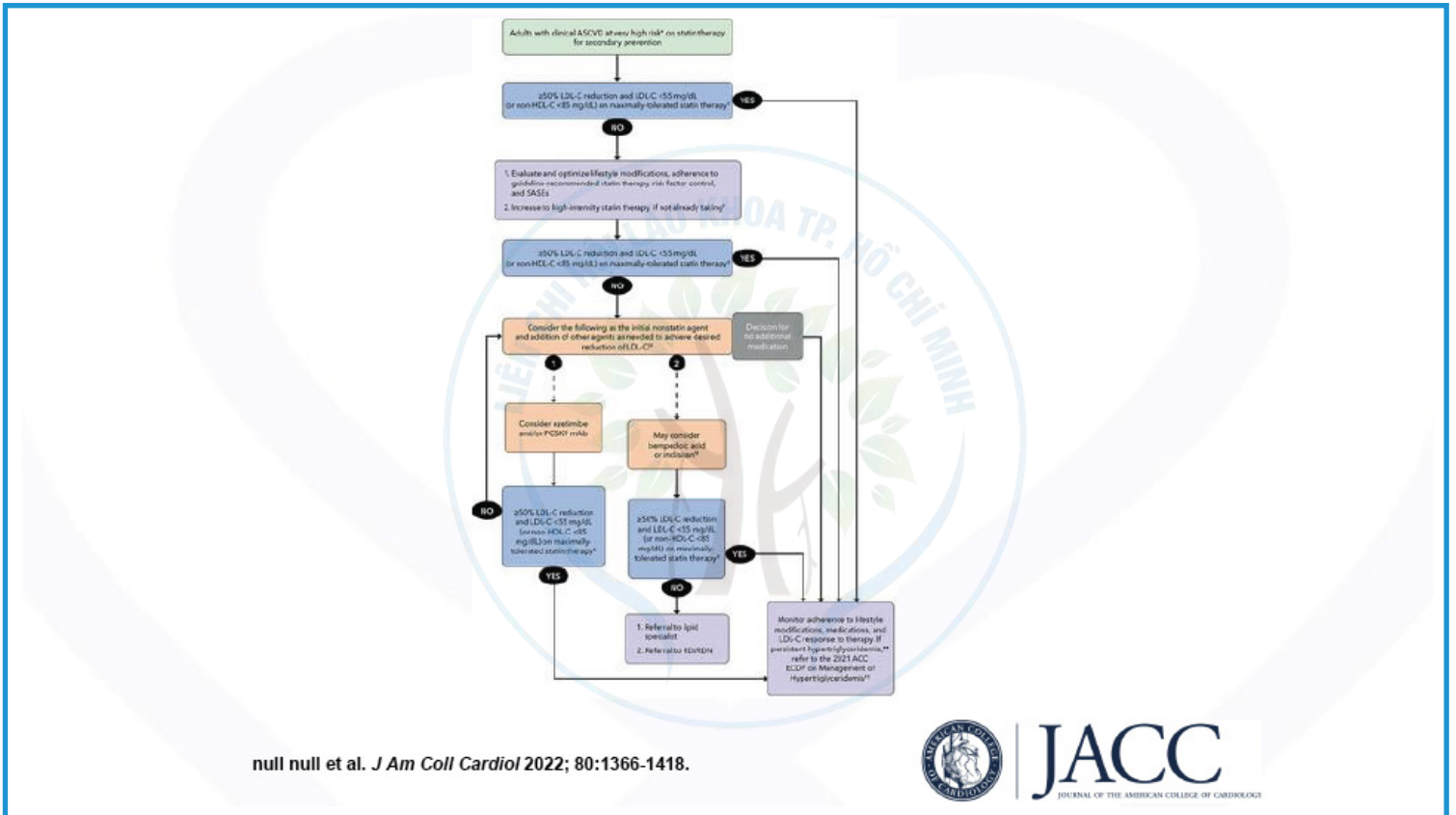
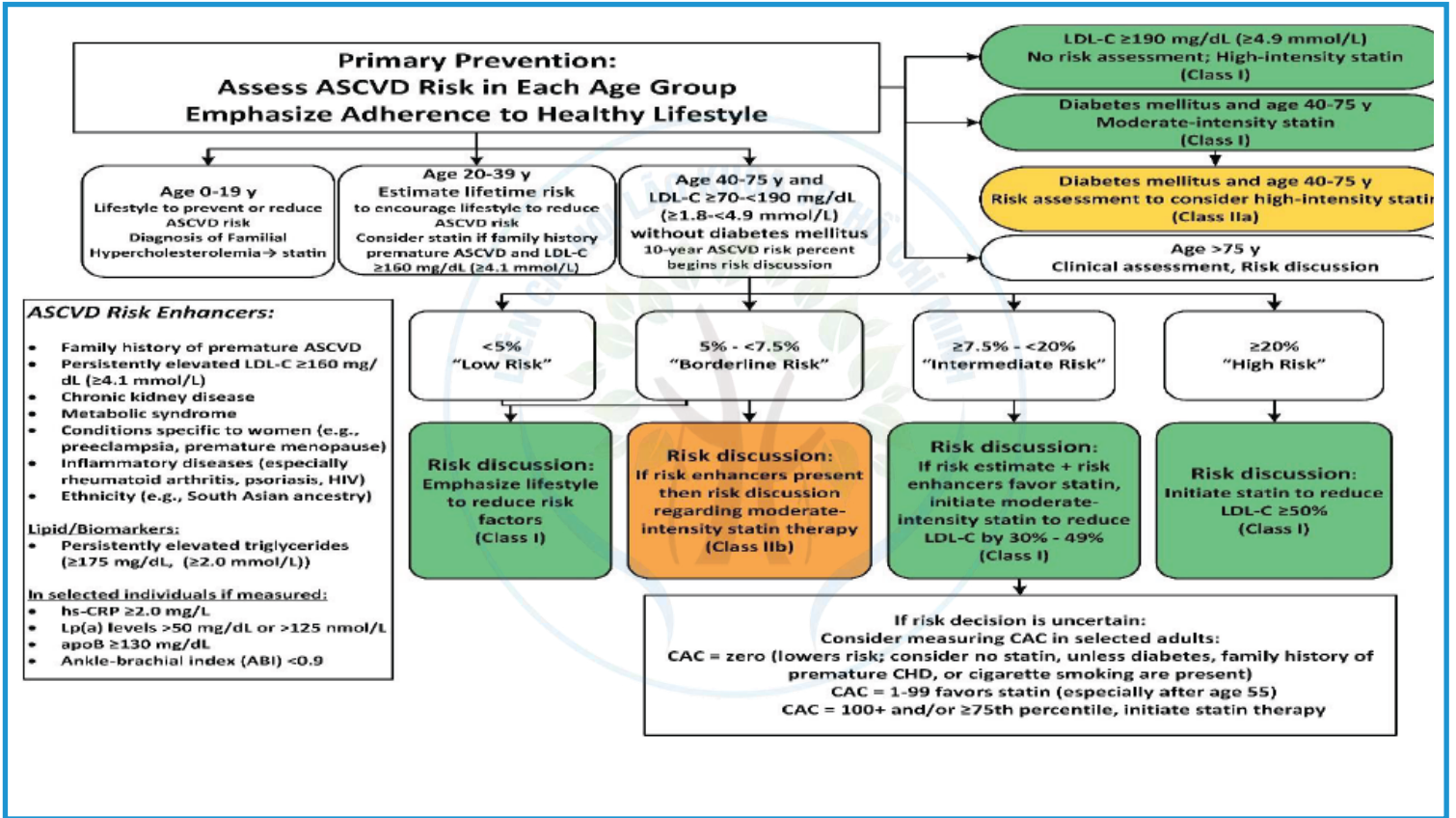
- The content that will be presented represents the opinions and experience of the respective presenters only and does not necessarily represent the views or recommendations of Viatris Vietnam in any manner whatsoever.
- Images/ citation seen in this presentation either belong to the speaker or have 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.

NỘI DUNG

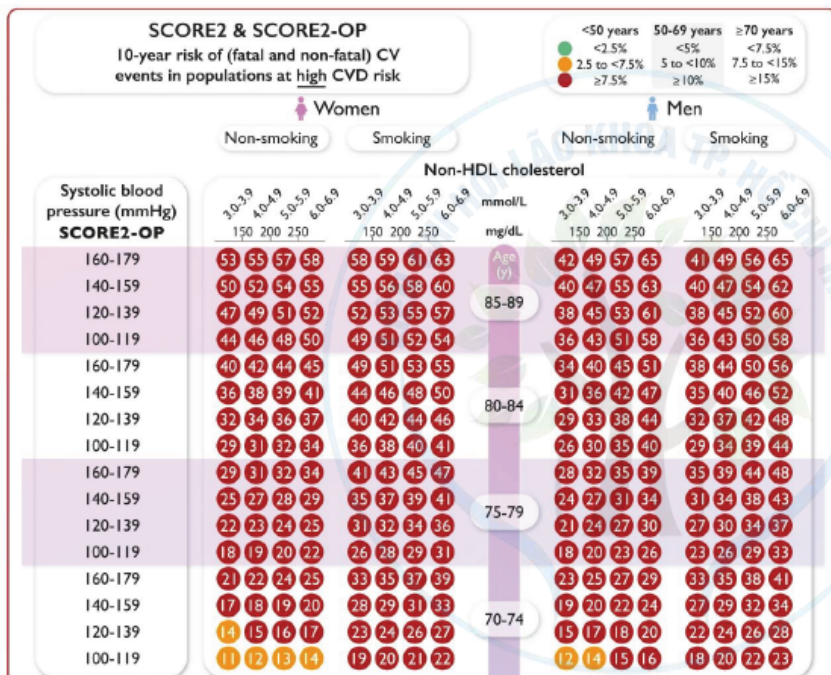
1. LDL-c mục tiêu qua các khuyến cáo
2. Có cần quan ngại khi sử dụng statin



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



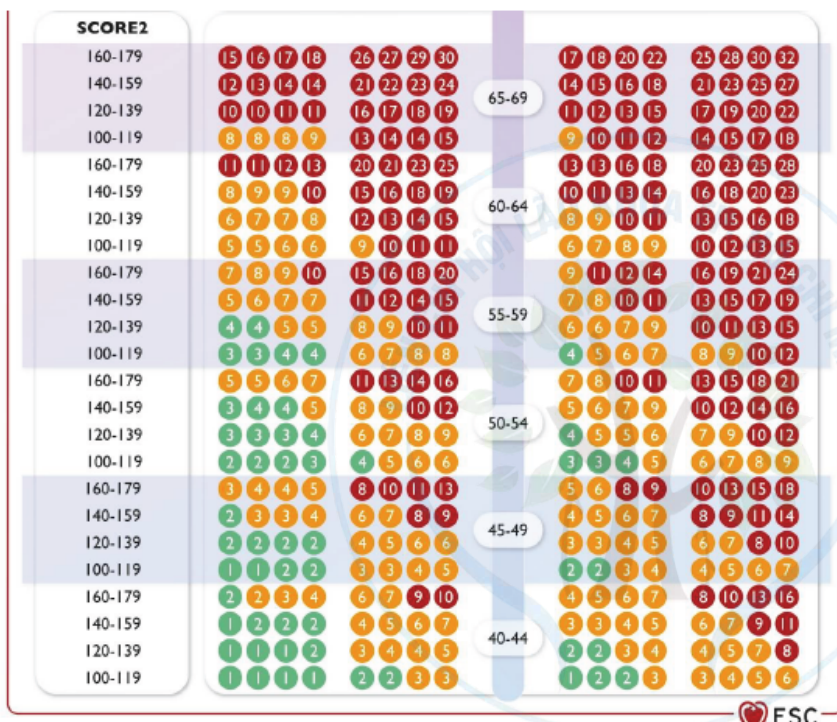
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



SCORE2 and SCORE2-OP risk chart for fatal and non-fatal (MI, stroke) ASCVD High CVD Risk (1)

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab484)



SCORE2 and SCORE2-OP risk chart for fatal and non-fatal (MI, stroke) ASCVD High CVD Risk (2)

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab484)

Vascular Risk Factor Management: Hyperlipidemia and Hypertriglyceridemia

HYPERLIPIDEMIA

COR	RECOMMENDATIONS
1	In patients with ischemic stroke with no known coronary heart disease, no major cardiac sources of embolism, and LDL cholesterol (LDL-C) >100 mg/dL, atorvastatin 80 mg daily is indicated to reduce risk of stroke recurrence
1	In patients with ischemic stroke or TIA and atherosclerotic disease (intracranial, carotid, aortic, or coronary), lipid-lowering therapy with a statin and also ezetimibe, if needed, to a goal LDL-C of <70 mg/dL is recommended to reduce the risk of major cardiovascular events
2a	In patients with ischemic stroke who are very high risk (defined as stroke plus another major ASCVD or stroke plus multiple high-risk conditions), are taking maximally tolerated statin and ezetimibe therapy and still have an LDL-C >70 mg/dL, it is reasonable to treat with PCSK9 inhibitor therapy to prevent ASCVD events
*Stroke plus another major ASCVD or stroke plus multiple high-risk conditions	
1	Monitoring In patients with stroke or TIA and hyperlipidemia, patients' adherence to changes in lifestyle and the effects of LDL-C lowering medication should be assessed by measurement of fasting lipids and appropriate safety indicators 4-12 weeks after statin initiation or dose adjustment and every 3-12 months thereafter, based on need to assess adherence of safety



Abbreviations: AF indicates atrial fibrillation; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; and TIA, transient ischemic attack.

Kleindorfer, D. O., et al. (2021). 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke.

11

CARDIOVASCULAR DISEASE AND RISK MANAGEMENT

Statin Treatment—Primary Prevention

10.18 For people with diabetes aged 40–75 years without atherosclerotic cardiovascular disease, use moderate-intensity statin therapy in addition to lifestyle therapy. **A**

10.19 For people with diabetes aged 20–39 years with additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, it may be reasonable to initiate statin therapy in addition to lifestyle therapy. **C**

10.20 For people with diabetes aged 40–75 at higher cardiovascular risk, including those with one or more atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, it is recommended to use **high-intensity statin therapy** to reduce LDL cholesterol by $\geq 50\%$ of baseline and to target an LDL cholesterol goal of <70 mg/dL. **B**

CARDIOVASCULAR DISEASE AND RISK MANAGEMENT

Statin Treatment—Secondary Prevention

- 10.25 For people of all ages with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, high intensity statin therapy should be added to lifestyle therapy. **A**
- 10.26 For people with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with **high intensity statin therapy is recommended to target an LDL cholesterol reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL cholesterol goal of < 55 mg/dL.** Addition of ezetimibe or a PCSK9 inhibitor with proven benefit in this population is recommended if this goal is not achieved on maximum tolerated statin therapy. **B**
- 10.27 For individuals who do not tolerate the intended intensity, the maximum tolerated statin dose should be used. **E**

Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes Care 2023

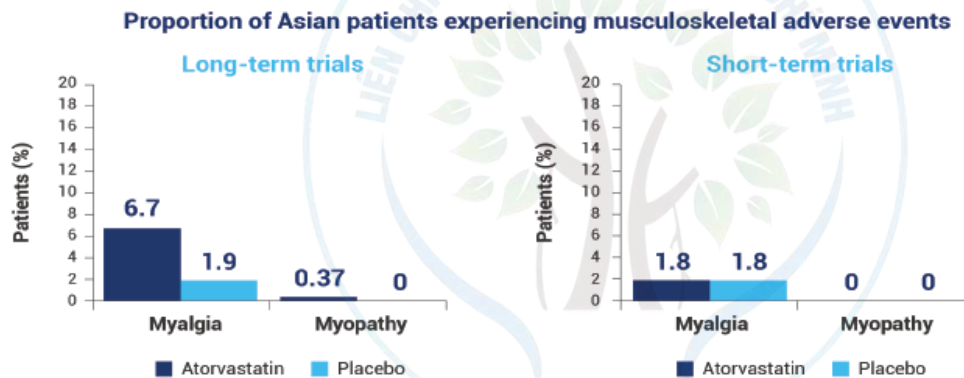


Có cần quan ngại khi sử dụng statin

1. Tính an toàn trên cơ
2. Tác động gây đái tháo đường mới mắc
3. Tính an toàn trên gan
4. Tính an toàn trên chức năng thận
5. Sử dụng trên bệnh nhân lớn tuổi
6. Sử dụng trên bệnh nhân Châu Á

Tính an toàn trên cơ của atorvastatin

Nghiên cứu đánh giá tính an toàn của atorvastatin trên bệnh nhân Châu Á được thu nhận từ 58 nghiên cứu ngẫu nhiên



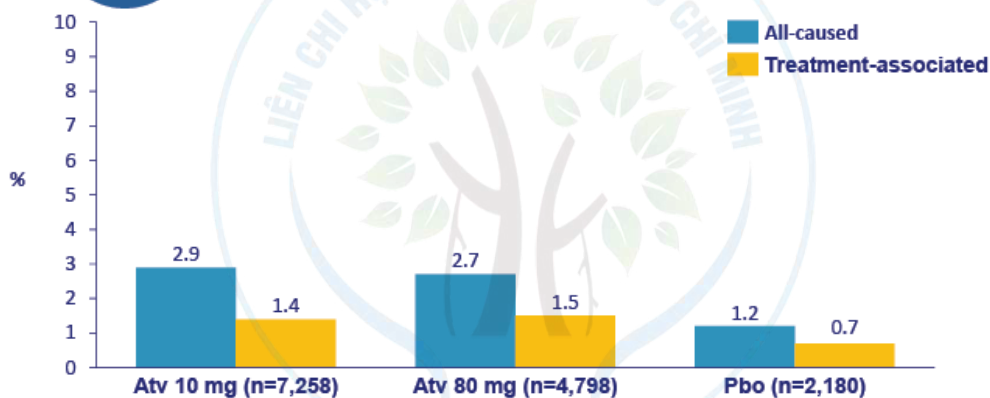
Đau cơ có xảy ra với bệnh nhân Châu Á dùng atorvastatin nhưng rất hiếm trường hợp có bệnh cơ
Không có ca nào bị tiêu cơ được báo cáo trên bệnh nhân Châu Á dung atorvastatin

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

Tính an toàn trên cơ của atorvastatin giữa các liều dùng khác nhau



Đau cơ xảy ra ở tần suất thấp và có tỷ lệ tương tự trên bệnh nhân dùng atorvastatin 10 mg và atorvastatin 80 mg



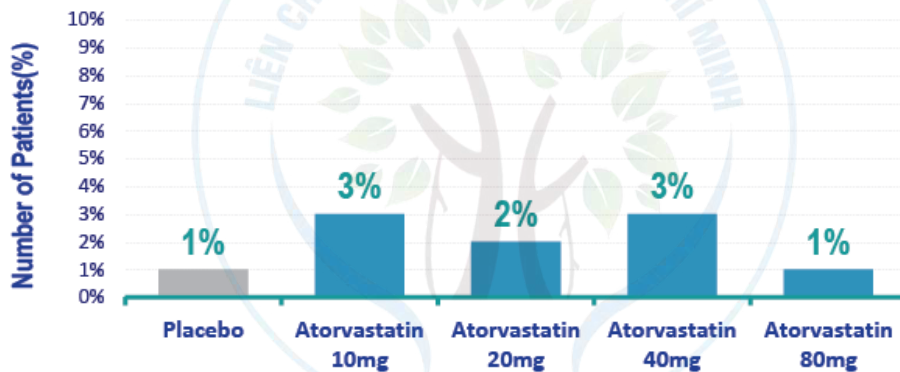
Một phân tích hồi cứu từ 49 nghiên cứu lâm sàng của atorvastatin trên 14,236 bệnh nhân được dùng thuốc trong khoảng thời gian trung bình từ 2 tuần đến 52 tháng

Connie Newman, MD et al. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):61-7.

Tính an toàn trên cơ của atorvastatin giữa các liều dùng khác nhau



No dose-dependent musculoskeletal side effects across dose range



Analysis of pooled data from 50 clinical trials involving 5,924 elderly patients aged ≥ 65 years

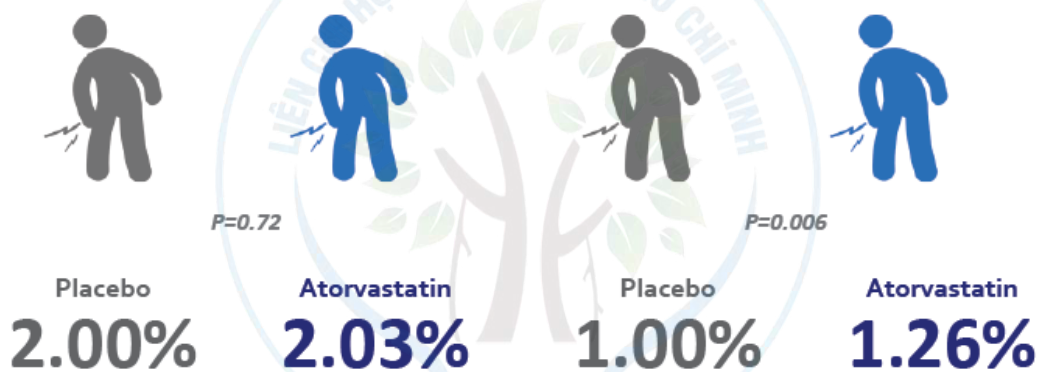
Hey-Hadavi JH, et. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:112-22

Tác động bất lợi trên cơ có thể do hiệu ứng NOCEBO

Muscle-Related pain reported in ASCOT-LLA study

BLINDED phase

OPEN phase



The *nocebo effect* is associated with the person's prior expectations of adverse effects from treatment, as well as with conditioning, in which the person learns to associate a medication with certain somatic symptoms.

Gupta et.al. Lancet.2017;389:2473-81

Statins và đái tháo đường



Patients on statin treatment have been shown to exhibit an **increased risk of dysglycaemia and development of diabetes type 2**. A minor, not clinically relevant elevation of glycated haemoglobin (HbA1C) has also been observed.²

A meta-analysis of 13 randomized statin trials, 91,140 participants¹

- 📌 Showed new diagnosis of diabetes (odds ratio, 1.09)¹
- 📌 The number needed to cause one case of diabetes was estimated at 255 over 4 years.¹

Higher risk²



Elderly



more intensity statins
in high doses

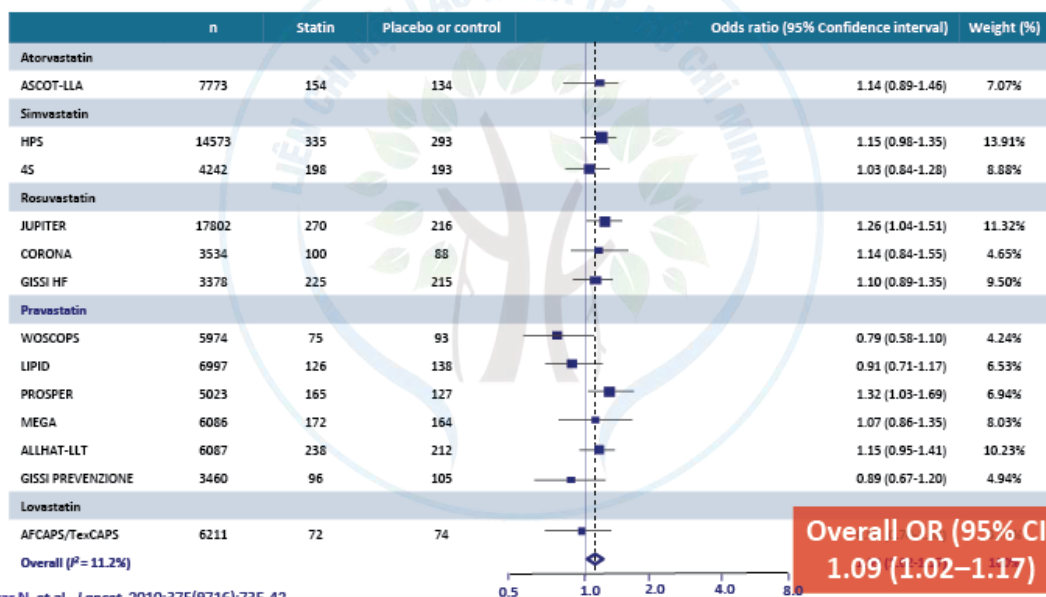


Risk factors for diabetes:
Overweight/insulin resistance

1. American Diabetes Association Standard of Medical Care in Diabetes 2017.
2. Catapano AL et al. Atherosclerosis. 2016 Oct;253:281-344.

Statins và đái tháo đường

A collaborative meta-analysis showed that statins **slightly but significantly** increased the risk of new-onset diabetes.



Sattar N, et al., Lancet. 2010;375(9716):735-42.

Statins và đái tháo đường

Stepwise selection of CAD risk factors in 2,693 diabetic patients



Position in model	Coronary artery disease (n=280)	
	Variable	P value
First	Low-density lipoprotein cholesterol	< 0.0001
Second	High-density lipoprotein cholesterol	0.0001
Third	HbA1c	0.0022
Fourth	Systolic blood pressure	0.0065
Fifth	Smoking	0.056

CAD: coronary artery disease; DM: diabetes mellitus; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HbA1c: haemoglobin A_{1c}.

BMJ. 1998;316(7134):823-8.

Statins và đái tháo đường

Các khuyến cáo sử dụng statin và đái tháo đường

2013 ACC/AHA guidelines ¹



Individuals receiving statin therapy should be evaluated for new-onset diabetes mellitus according to the current diabetes screening guidelines. Those who develop diabetes mellitus during statin therapy should be encouraged to adhere to a heart healthy dietary pattern, engage in physical activity, achieve and maintain a healthy body weight, cease tobacco use, and **continue statin therapy to reduce their risk of ASCVD events.**

ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin

2017 AACE guidelines ²



R57. For clinical decision making, mild elevations in blood glucose levels and/or an increased risk of new-onset T2DM associated with intensive statin therapy do not outweigh the benefits of statin therapy for ASCVD risk reduction (Grade A, BEL 1).

1. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934
2. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. Endocr Practice. 2017;23(4):479-497.

Statins và đái tháo đường

Lợi ích của statin trong phòng ngừa các biến cố tim mạch vượt xa các nguy cơ gây hại tiềm ẩn của tăng đường huyết, đặc biệt là tăng HbA1c¹



CVD: cardiovascular disease.

1. Sattar N, et al. The Lancet. 2010;375(9718):735-42;
2. Mach F et al. Eur Heart J 2018

Tính an toàn trên gan của statin

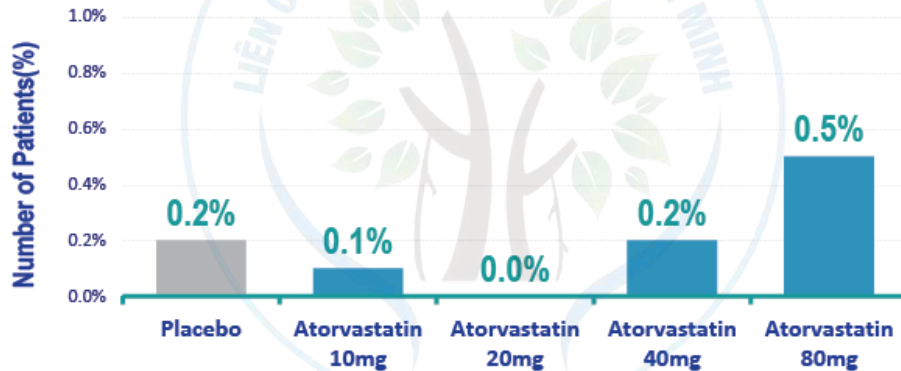
- Alanine aminotransferase (ALT) trong huyết tương thường dùng để đánh giá tổn thương gan
- Định nghĩa chung của tăng ALT trên lâm sàng là tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (upper limit of normal-ULN) trong 2 lần.
- Tăng nhẹ ALT xảy ra ở 0.5–2.0% bệnh nhân dùng statin.
- Tăng nhẹ ALT được chứng minh là không đi kèm với tác động bất lợi trên gan hoặc thay đổi chức năng gan.
- **Statin gây tổn thương gan là rất hiếm**
- **Giám sát ALT thường xuyên khi điều trị bằng statin là không cần thiết.**

Catapano AL et al. Atherosclerosis. 2016 Oct;253:281-344.

Tính an toàn trên gan của statin



Dưới 1% bệnh nhân bị tăng men gan dai dẳng khi sử dụng liều cao atorvastatin

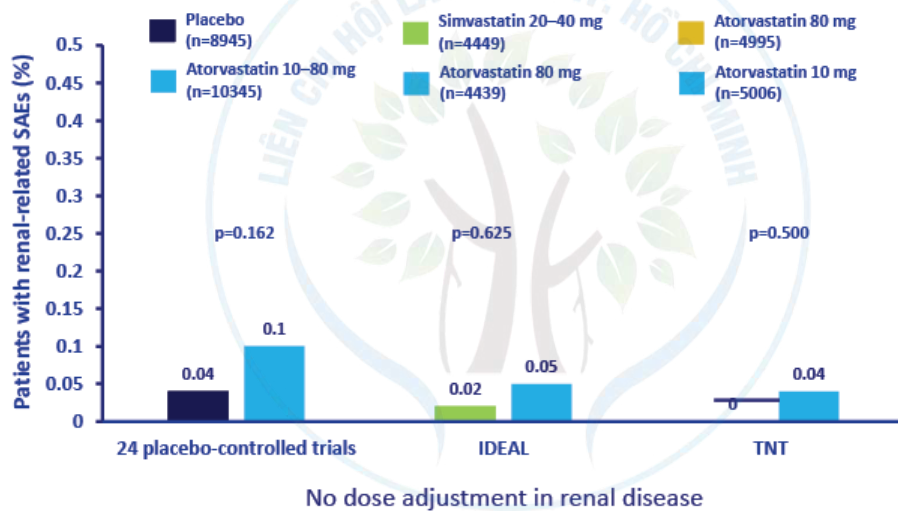


Analysis of pooled data from 50 clinical trials involving 5,924 elderly patients aged ≥ 65 years

Hey-Hadavi JH, et al. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:112-22.

Tính an toàn trên thận của statin

Pooled analysis of atorvastatin trials



SAEs, serious adverse events

Bangalore S, et al. Am J Cardiol 2014;113:2018-2020.

Nghiên cứu PLANET I and II:

Chức năng thận của bệnh nhân CKD, có hay không đái tháo đường, sử dụng statins

PLANET

PLANET I and II were multicentre, randomized, double-blind studies

Patient population

PLANET I

- Type I or II diabetes

PLANET II

- No diabetes

Both studies

- Moderate proteinuria¹
- Hypercholesterolemia²
- ACEis or ARBs for ≥3 months prior to screening

52-week follow-up

Rosuvastatin 40 mg/day

Rosuvastatin 10 mg/day

Atorvastatin 80 mg/day

PLANET I: n=325*
PLANET II: n=237*

Primary endpoint: Within-group change in urinary protein/creatinine ratio (U_{PCR}) from baseline to Week 52 or last on-treatment observation carried forward (Week 52 LOCF)

*Intention-to-treat (ITT) populations.

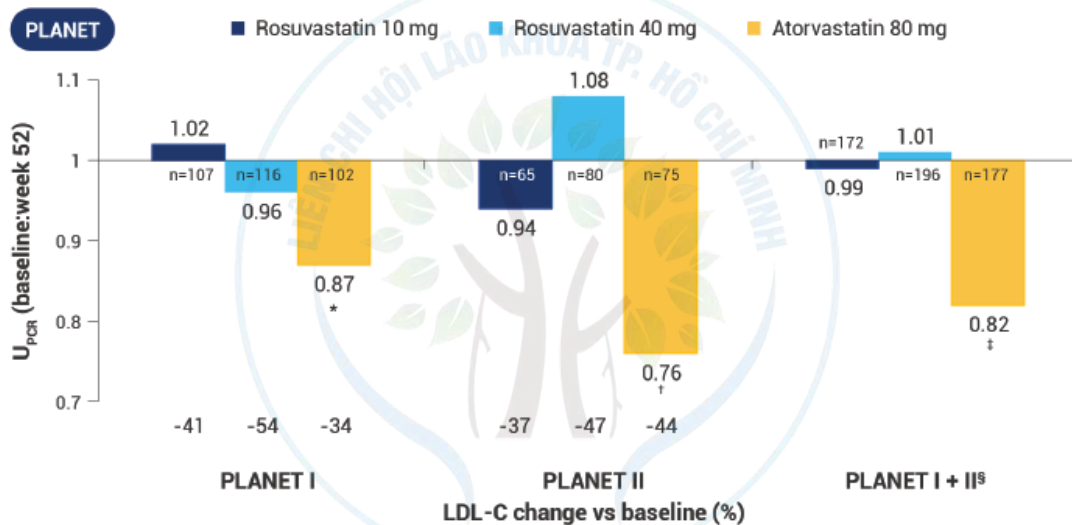
1. Urinary protein/creatinine ratio 500–5,000 mg/g; 2. Fasting LDL-C ≥90 mg/dL (2.33 mmol/L).

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

De Zeeuw D et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*.2015;3:181-190.

PLANET I and II:

Thay đổi của U_{PCR} vào thời điểm 1 năm sau khi dùng statin



*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.

Atorvastatin có tác động bảo vệ thận trên bệnh nhân bệnh thận mạn

Exploratory post-hoc outcomes for PLANET I and II combined

	Between-group comparisons	
	Atorvastatin 80 mg vs Rosuvastatin 10 mg	Atorvastatin 80 mg vs Rosuvastatin 40 mg
PLANET I and II		
Primary endpoint* (change in U _{PCR} [baseline: week 52, LOCF])	-15.6% (-28.3 to -0.5); p=0.043	-18.2% (-30.2 to -4.2); p=0.013

Adverse events in the safety population (PLANET I)

	Rosuvastatin 10 mg (n=116)	Rosuvastatin 40 mg (n=123)	Atorvastatin 80 mg (n=110)
Any renal adverse event	9 (7.8%)	12 (9.8%)	5 (4.5%)

*Between-group.
LOCF, last observation carried forward; U_{PCR}, urine protein to creatinine ratio.
de Zeeuw D, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:181-190.

Statin và tính an toàn trên bệnh nhân lớn tuổi

Safety Of Atorvastatin In Patients Aged ≥65 Years

AE, %	Placebo (n=995)	Atorvastatin 10 mg (n=2042)	Atorvastatin 80 mg (n=1698)
Treatment-related AEs	15	16	15
Withdrawals due to treatment-related AEs	2	4	2
Serious, treatment-related nonfatal AEs	7	0.3	1
Death	0.2	0.6	0.5

Pooled analysis from 50 randomized clinical trials

Hey-Hadavi JH, et al. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:112-122.

Tính an toàn của atorvastatin trên bệnh nhân Châu Á là tương tự như trên các quần thể bệnh nhân khác



	N	AEs (%)	SAE (%)	AEs/SAEs leading to discontinuation (%)	Treatment-related AEs (%)	Treatment-related SAEs (%)	Treatment-related AEs/SAEs leading to discontinuation (%)
Asian-only trials							
Ator 10 mg	453	24.3	0.7	3.5	10.4	0	1.8
Ator 20 mg	208	25.0	1.0	1.4	8.2	0	1.4
Ator 40 mg	737	41.7	4.9	2.7	14.5	0.1	1.6
Ator 80 mg	50	30.0	2.0	2.0	8.0	0	0
Placebo-controlled trials							
Ator 10 mg	1238	86.9	10.7	6.6	21.7	0.7	3.2
Ator 20 mg	559	79.8	6.4	10.9	17.2	0	6.1
Ator 40 mg	213	80.3	3.3	9.9	31.5	0.5	8.0
Ator 80 mg	2330	54.7	9.5	8.1	18.2	1.1	5.3
Placebo	2788	54.6	8.9	6.1	15.7	4.3	3.0

- Rates of AEs, SAEs, and study discontinuation due to AEs/SAEs were similar in Asian patients* and total patient population
- No dose relationship for AEs (all-cause or treatment-related) in Asian patients

* Asian data from short-term trials

Chan JC, et al. Poster presented at APHC 2012; Beijing, China

Tác động ngoại ý bệnh cơ và ALT/AST là tối thiểu trên bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin



	N	Myalgia (%)	Myopathy (%)	CK >10 x ULN (%)	ALT >3 x ULN (%)	AST >3 x ULN (%)
Asian-only trials						
Ator 10 mg	453	2.0	0	0.2	10.4	0
Ator 20 mg	208	0.5	0	0	8.2	0
Ator 40 mg	737	0.8	0	0.7	14.5	0.1
Ator 80 mg	50	0	0	0	8.0	0
Placebo-controlled trials						
Ator 10 mg	1238	5.8	0	0.8	2.1	1.1
Ator 20 mg	559	3.9	0	0.4	1.1	0
Ator 40 mg	213	9.4	0	0.5	5.3	1.0
Ator 80 mg	2330	2.0	0	0.4	6.0	4.2
Placebo	2788	1.4	0	0.08	1.0	0.9

- The rates of musculoskeletal and hepatic safety events were low and similar in Asians and total patient population

*Asian data from short-term trials. No statistical comparison.

Chan JC, et al. Poster presented at APHC 2012; Beijing, China

Được động học của tất cả các statin là như nhau?

Key pharmacokinetic parameters (eg, AUC, C_{max}) for atorvastatin were similar in Asians and Caucasians¹

- Similar pharmacokinetics in Asians and Caucasians predicts a correlation between efficacy and safety in Asian and global studies, supporting similar dosing considerations and regimens in these populations

However, not all statins are the same:

- Rosuvastatin has a 2-fold higher systemic exposure in Asians vs Caucasians
- More cautious dosing may be necessary to minimize unpredictable side effects
- Rosuvastatin prescribing information recommends low starting dose (5 mg) in Asians, as in patients with renal impairment²

1. Gandelman K, et al. Am J Ther 2012;19:164-173.
2. Lee E, et al. Clin Pharmacol Ther 2005;78:330-341.

Kết luận

- Sử dụng statin cường độ cao giúp đạt LDL-C mục tiêu, thoái triển mảng xơ vữa, giảm biến cố tim mạch và giảm tỷ lệ tử vong
- Statin được sử dụng khá an toàn
- Lợi ích mà statin mang lại trong dự phòng tiên phát và thứ phát bệnh tim mạch xơ vữa vượt xa nguy cơ biến cố ngoại ý liên quan với statin.
- Yếu tố “nocebo effect” góp phần quan trọng vào cảm nhận của người bệnh về triệu chứng cơ liên quan với statin.