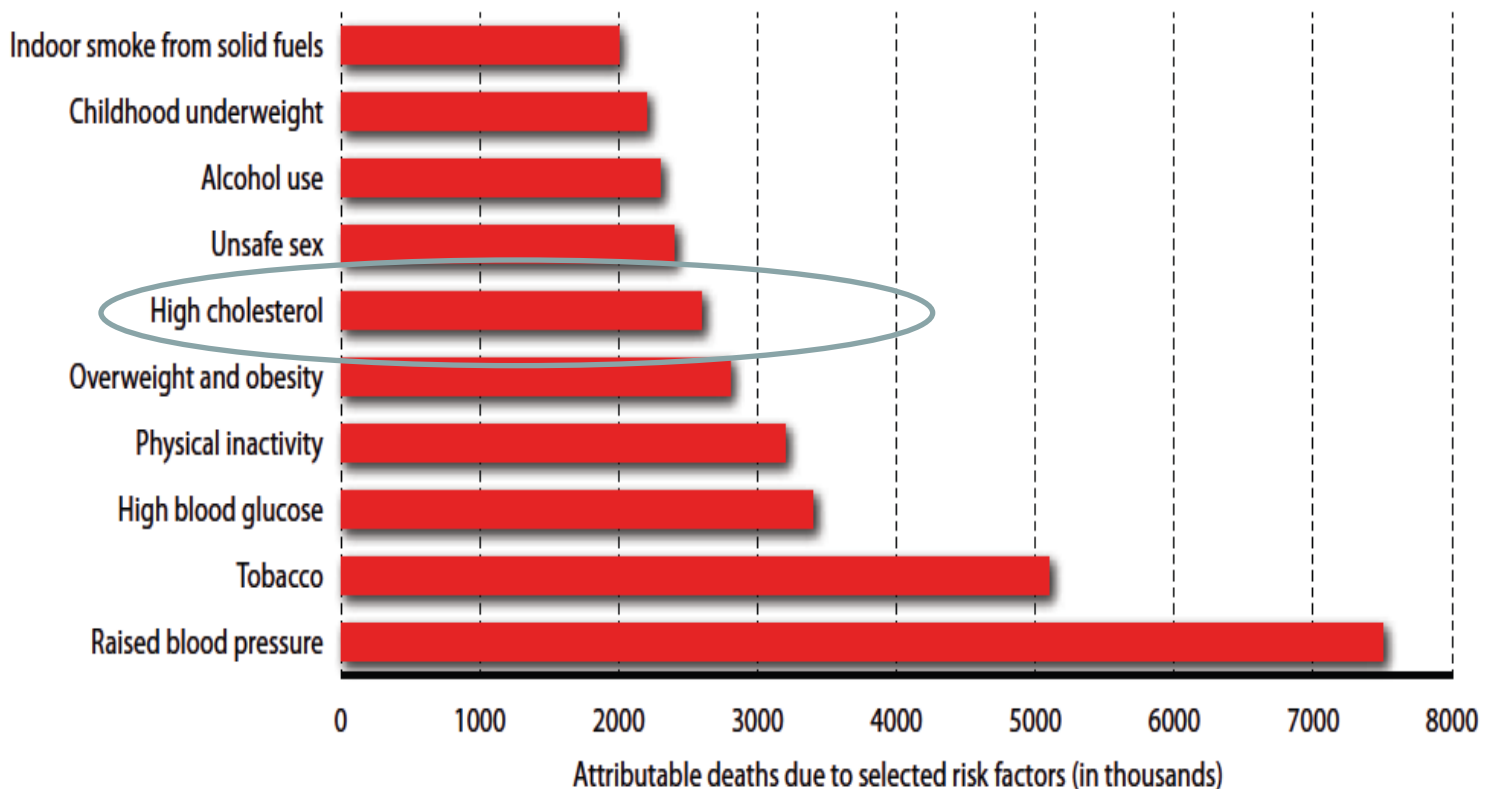


**CẬP NHẬT CÁC KHUYẾN CÁO
ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU –
VAI TRÒ CỦA CÁC THUỐC NON - STATIN**

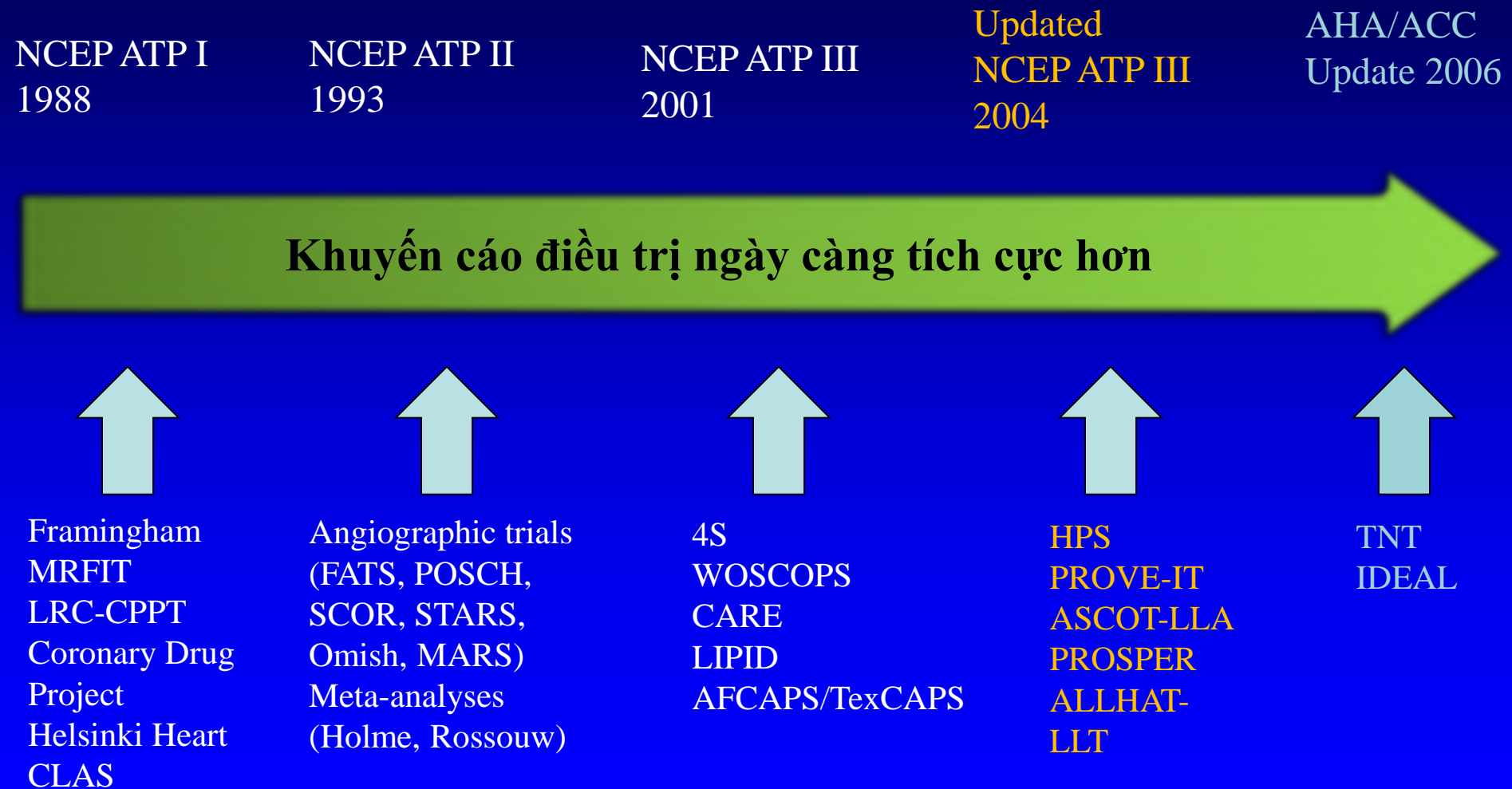
- GS.TS. NGUYỄN LÂN VIỆT
(Viện Tim mạch Việt nam)

Rối loạn lipid máu là một trong những nguy cơ quan trọng gây tử vong

Figure 29 Ranking of 10 selected risk factors of cause of death (2).



Các khuyến cáo trước đây về điều trị rối loạn lipid máu của Hoa Kỳ



Khuyến cáo điều trị theo NCEP ATP III (2004)



Khuyến cáo điều trị theo NCEP ATP III; Tăng lipid máu hỗn hợp (2004)

Tăng LDL-C và TG

Thay đổi lối sống

Điều trị thuốc

BUƯỚC

1

Đạt mục tiêu **LDL-C**

BUƯỚC

2

Duy trì mục tiêu **LDL-C**

Đạt mục tiêu **non-HDL**

Thêm fibrate, niacin hoặc dầu cá



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

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

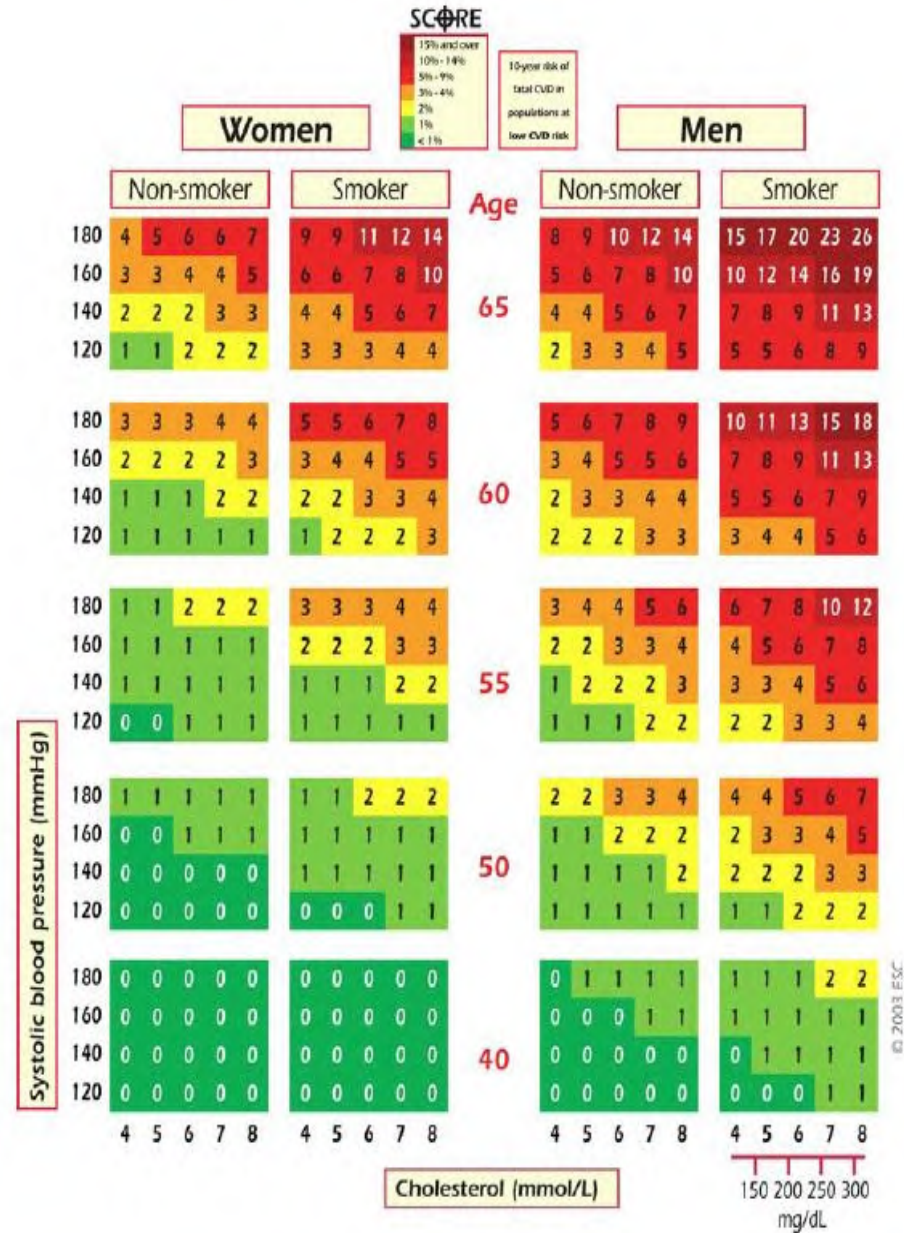
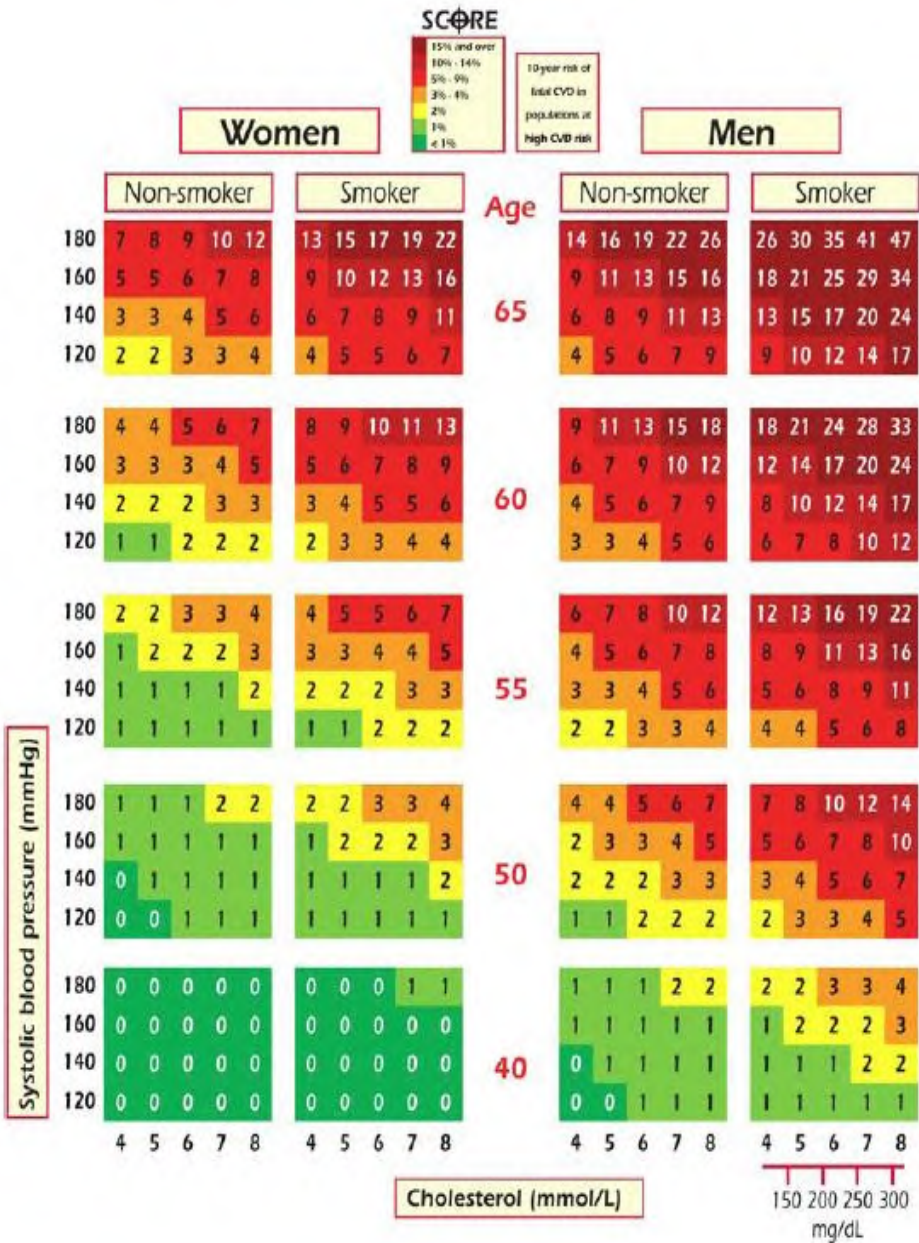
Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]

Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia), Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).

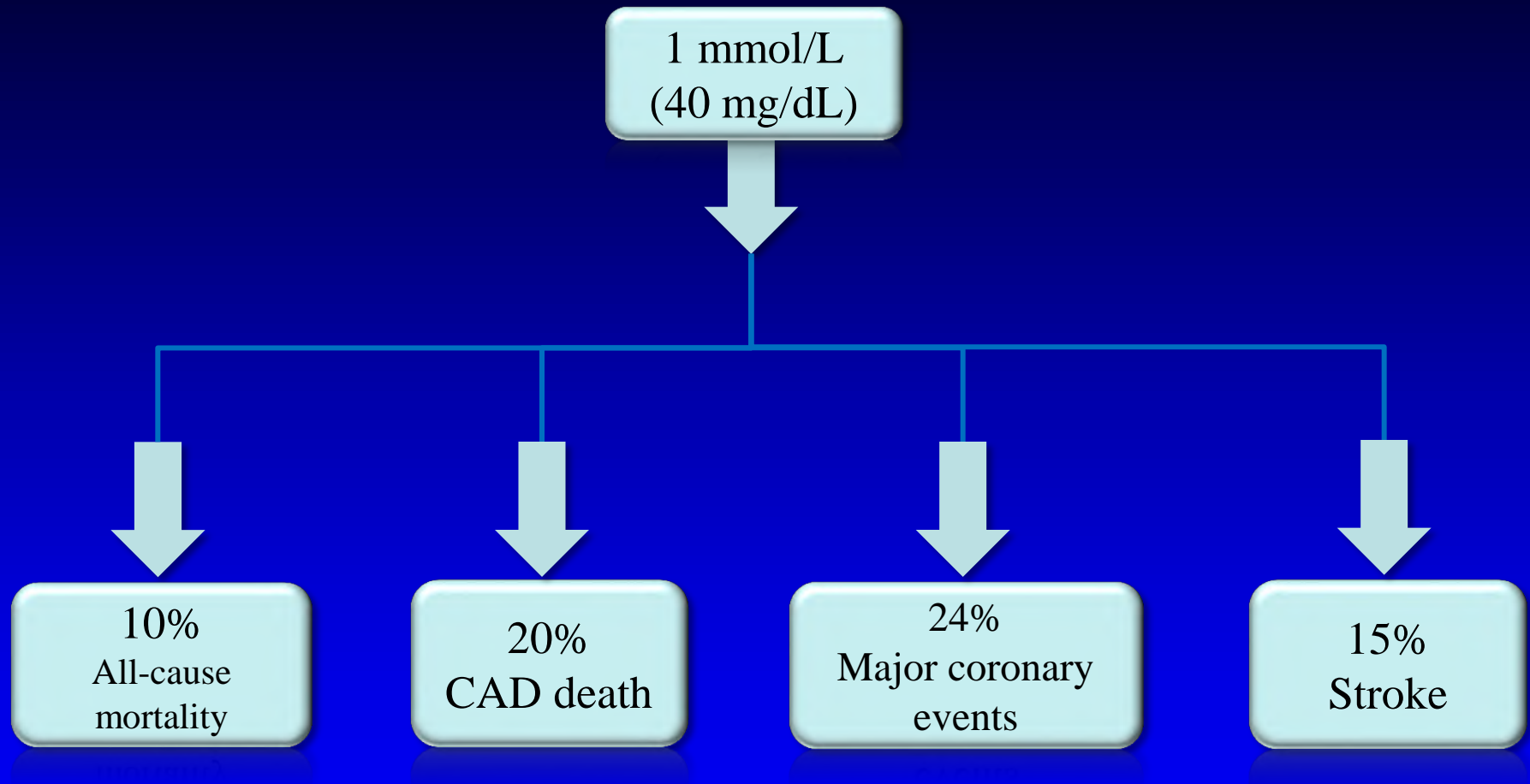
Những vấn đề nổi bật

- ❖ Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá toàn diện yếu tố nguy cơ tim mạch và khẳng định xơ vữa động mạch là một bệnh lý đa yếu tố nguy cơ. Từ đó, khuyến cáo này hướng dẫn sử dụng thang điểm SCORE là nền tảng trong đánh giá tầm soát nguy cơ tim mạch.
- ❖ Xác định các mục tiêu điều trị chặt chẽ hơn dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng và phân tích tổng hợp được công bố trong khoảng thời gian từ sau năm 2004 đến nay.
- ❖ Vai trò nền tảng của việc thay đổi lối sống cho tất cả mọi đối tượng nguy cơ cùng với hướng dẫn về chế độ ăn thực tiễn và dễ ứng dụng hơn.
- ❖ Hướng dẫn điều trị trên những đối tượng chuyên biệt

Thang điểm SCORE



Đến 2012: mục tiêu chính vẫn là LDL-C



Ⓜ⁺ Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* | *Lancet* 2010; 376: 1670-81

Hướng dẫn ESC/EAS 2011: Mục tiêu Lipid

	LDL-C	Không-HDL-C	Apo B
	Mục tiêu chính	Mục tiêu phụ	
Nguy cơ rất cao Ghi nhận BTM, NMCT trước đó, HCMVC, tái thông mạch vành hoặc động mạch khác, đột quỵ thiếu máu, BDMNB, đái tháo đường típ 2 hoặc típ 1 có tổn thương cơ quan đích, bệnh thận mạn trung bình đến nặng, hoặc nguy cơ SCORE 10 năm tính toán $\geq 10\%$	<1.8 mmol/L^a (~70 mg/dL)	<2.6 mmol/L (~100 mg/dL)	<80 mg/dL
Nguy cơ cao Yếu tố nguy cơ đơn độc gia tăng đáng kể như rối loạn chuyển hóa lipid có tính gia đình và tăng huyết áp nặng, hoặc nguy cơ tử vong tim mạch SCORE tính toán trong 10 năm $\geq 5\%$ và <10%	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3.3 mmol/L (~130 mg/dL)	<100 mg/dL
Nguy cơ trung bình SCORE 10 năm $\geq 1\%$ và <5%	<3.0 mmol/L (~115 mg/dL)	<3.8 mmol/L (~145 mg/dL)	Không định nghĩa

Khác với Hướng dẫn Phòng ngừa Bệnh Tim mạch 2012 cũng như Hướng dẫn Điều trị 2011 không đưa ra mục tiêu LDL-C đối với “nguy cơ thấp.”

^aVà/hoặc giảm $\geq 50\%$ so với ban đầu.

ESC/EAS = Hội Tim mạch châu Âu/Hội Xơ vữa động mạch châu Âu; apo = apolipoprotein; CVD = bệnh tim mạch; MI = nhồi máu cơ tim; ACS = hội chứng mạch vành cấp; PAD = bệnh động mạch ngoại biên; CKD = bệnh thận mạn; SCORE = Ước tính Nguy cơ Mạch vành Hệ thống.

Các bước điều trị đạt LDL-C mục tiêu ESC 2011 – CVD 2012

Thay đổi lối sống

**Xác định mức LDL-C mục
tiêu cần đạt**

**Chọn statin-tăng liều statin
để đạt LDL-C mục tiêu**

Cân nhắc phối hợp thuốc

**Khởi đầu
statin liều cao
cho bệnh
nhân ACS
trong thời
gian nằm
viện**

Hướng dẫn ESC/EAS 2011: Điều trị tối ưu để đạt mục tiêu điều trị¹

- ❖ Statins nên được kê đơn với liều cao nhất được khuyến cáo hoặc liều cao nhất có thể dung nạp để đạt mục tiêu [Nhóm I, Mức A].
- ❖ Nếu không dung nạp statin, nên xem xét dùng thuốc gắn acid mật hoặc nicotinic acid [Nhóm IIa, Mức B].
- ❖ Nếu không dung nạp statin, có thể xem xét dùng một thuốc ức chế hấp thu cholesterol đơn độc hoặc phối hợp với thuốc gắn acid mật hoặc nicotinic acid [Nhóm IIb, Mức C].
- ❖ Nếu không đạt mục tiêu với một statin, có thể xem xét dùng thêm một thuốc ức chế hấp thu cholesterol, thuốc gắn acid mật, hoặc nicotinic acid [Nhóm IIb, Mức C].

Hướng dẫn ESC/EAS 2011: Điều trị

Nội khoa Tăng Triglycerides¹

- ❖ “Chỉ nên xem xét sử dụng thuốc hạ TG ở những người có TG > 2.3 mmol/L (hơn ~200 mg/dL) mà không thể hạ được bằng thay đổi lối sống, và nếu người đó có nguy cơ tim mạch toàn bộ cao.”
- ❖ Statins là lựa chọn đầu tiên để giảm nguy cơ tim mạch toàn bộ và khi TG cao trung bình vì làm giảm tử vong và hầu hết kết cục tim mạch.
- ❖ Các thuốc điều trị tăng triglycerides khác gồm:
 - Fibrates [Nhóm I, Mức B]
 - Nicotinic acid [Nhóm IIa, Mức B]
 - Phôi hợp acid béo ω -3 [Nhóm IIb, Mức B]

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and WomenHeart: The National Coalition for Women with Heart Disease

© American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.

4 nhóm bệnh hưởng lợi ích điều trị của statin

1 Four Statin Benefit Groups



- Individuals with **clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)**

– **acute coronary syndromes**, or a **history of myocardial infarction**, stable or unstable **angina**, **coronary or other arterial revascularization**, **stroke**, **TIA**, or **peripheral arterial disease** presumed to be of atherosclerotic origin – without New York Heart Association (NYHA) class II-IV heart failure or receiving hemodialysis.



- Individuals with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol (**LDL-C**) ≥ 190 mg/dl.



- Individuals **40-75** years of age with **diabetes**, and **LDL-C 70-189 mg/dl** without clinical ASCVD.



- Individuals without clinical ASCVD or diabetes, who are **40-75** years of age with **LDL-C 70-189 mg/dl**, and have an estimated 10-year **ASCVD risk of 7.5% or higher**.

Intensity of Statin Therapy

Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

*Individual responses to statin therapy varied in the 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: down-titration 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.

**Chỗ đứng của các thuốc
non-statin ???**

**Phối hợp thuốc trong điều trị
RL Lipid máu ???**

Các thuốc điều trị RLLM thường dùng

Điều trị	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Tính dung nạp của BN
Statins*	↓19 – 37%	↓25 – 50%	↑4 – 12%	↓14 – 29%	Tốt
Ezetimibe	↓ 13%	↓ 18%	↑ 1%	↓ 9%	Tốt
Thuốc gắn acid mật	↓ 7 – 10%	↓10 – 18%	↑ 3%	Trung tính hoặc ↑	Kém
Nicotinic acid	↓10 – 20%	↓10 – 20%	↑14 – 35%	↓30 – 70%	Được – Kém
Fibrates	↓19%	↓ 4 – 8%	↑11 – 13%	↓ 30%	Tốt

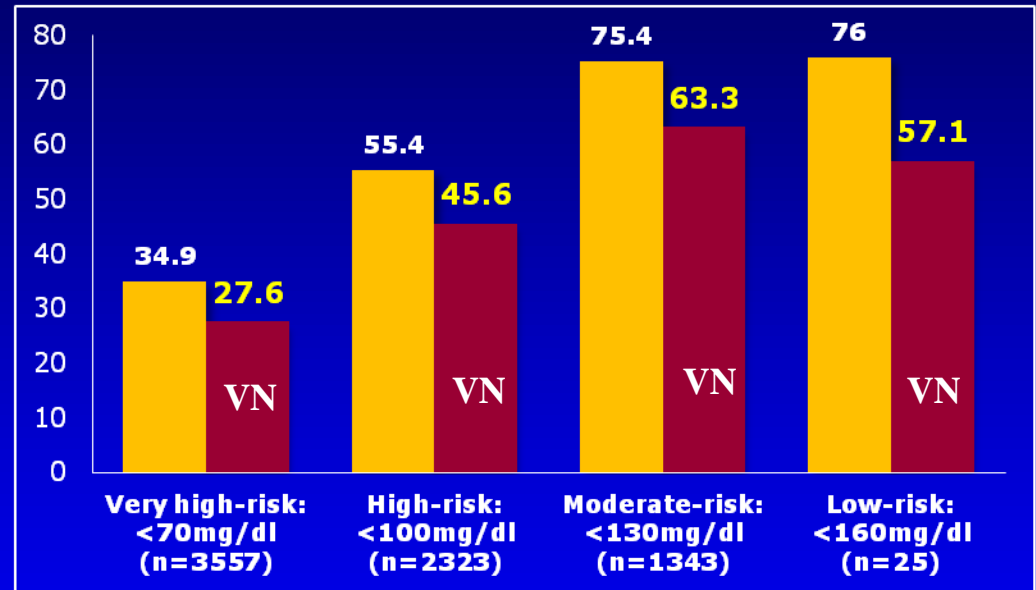
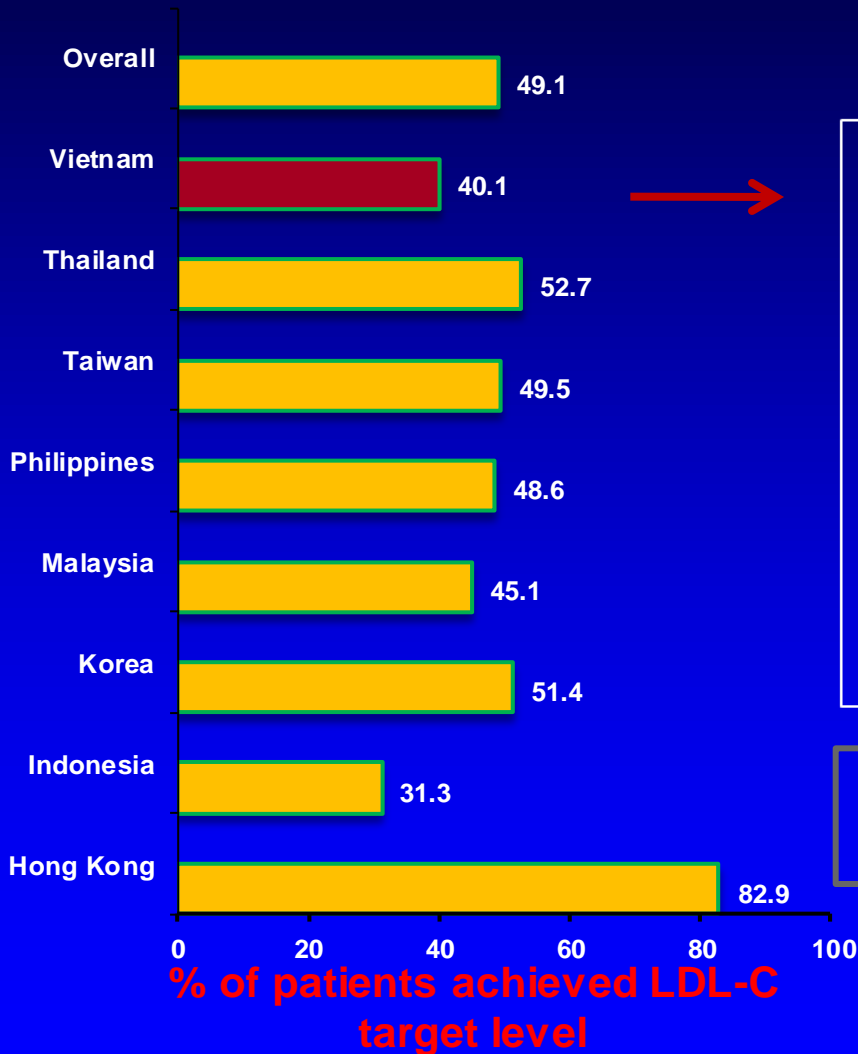
TC = Cholesterol toàn phần, LDL-C = Lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp, HDL-C = Lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao, TG = Triglycerides

*Liều hàng ngày của mỗi thuốc 40 mg, ngoại trừ rosuvastatin

Yeshurun D et al. *South Med J* 1995;88:379–391. | NCEP. *Circulation* 1994;89:1333–1445. | Knopp RH. *N Engl J Med* 1999;341:498–511. | Gupta EK et al. *Heart Dis* 2002;4:399–409.

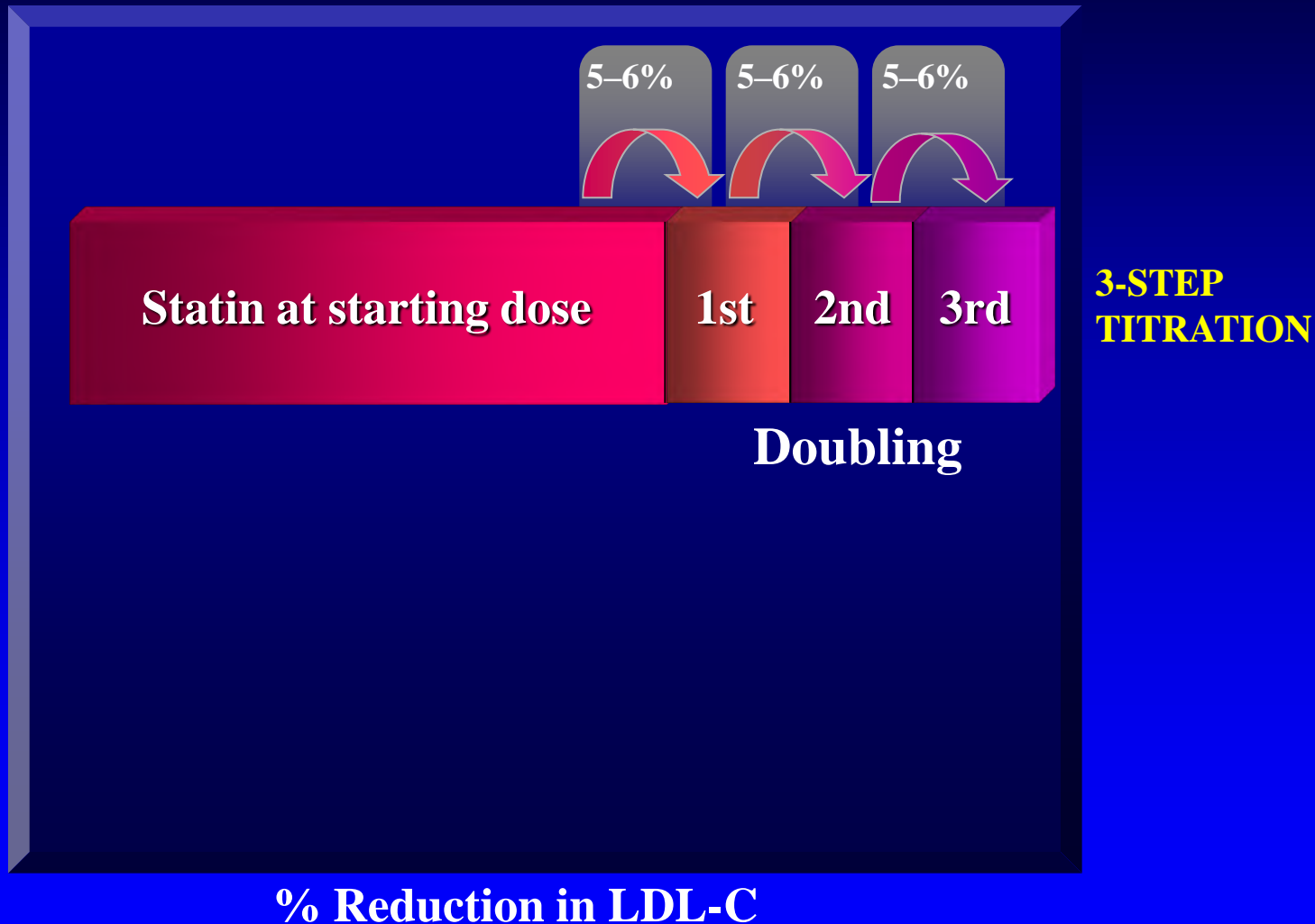
Tỉ lệ đạt mục tiêu LDL-C tại các quốc gia châu Á

60% BN không đạt mục tiêu LDL-C

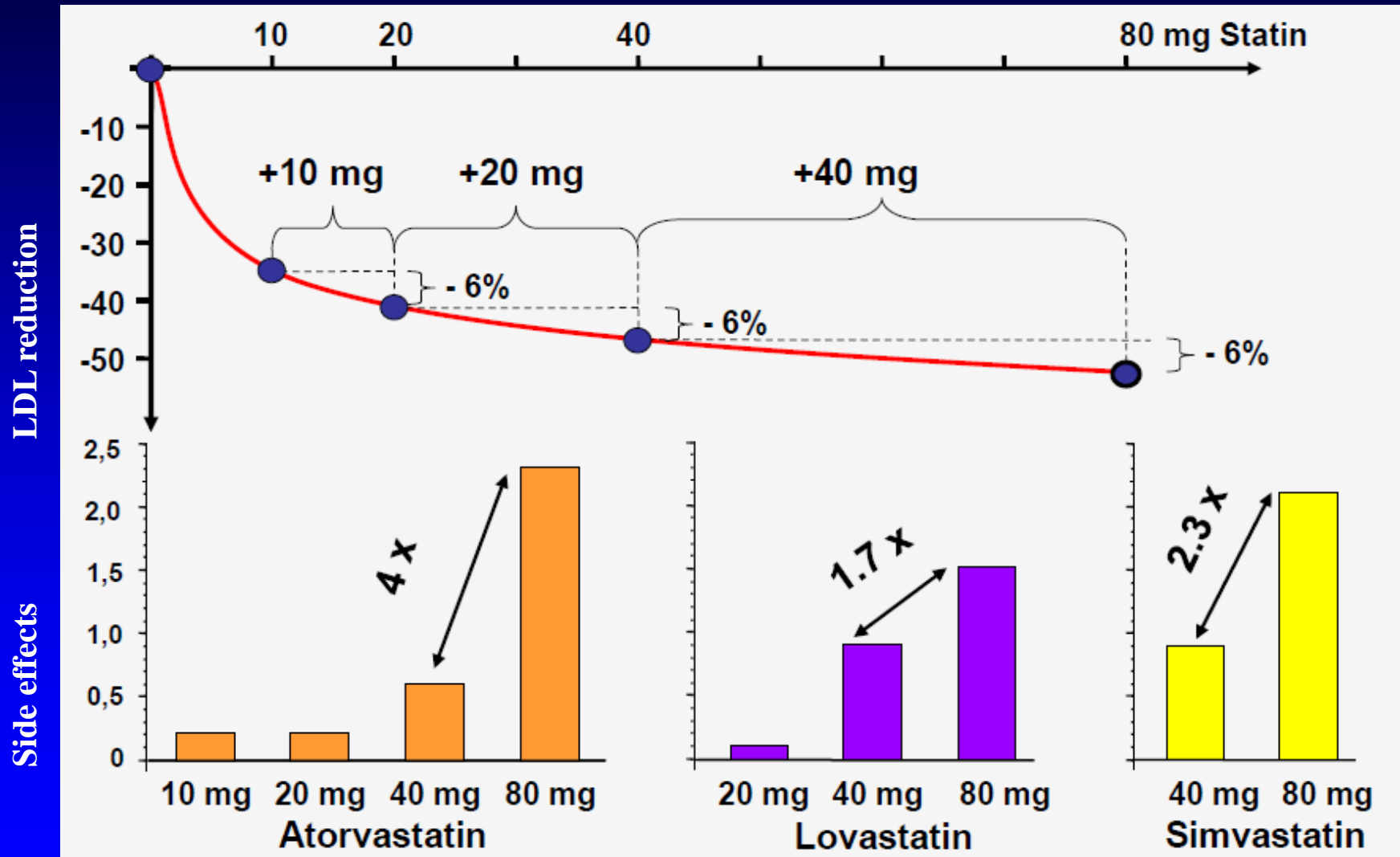


Nguy cơ bệnh tim mạch càng cao, tỉ lệ đạt mục tiêu càng thấp.

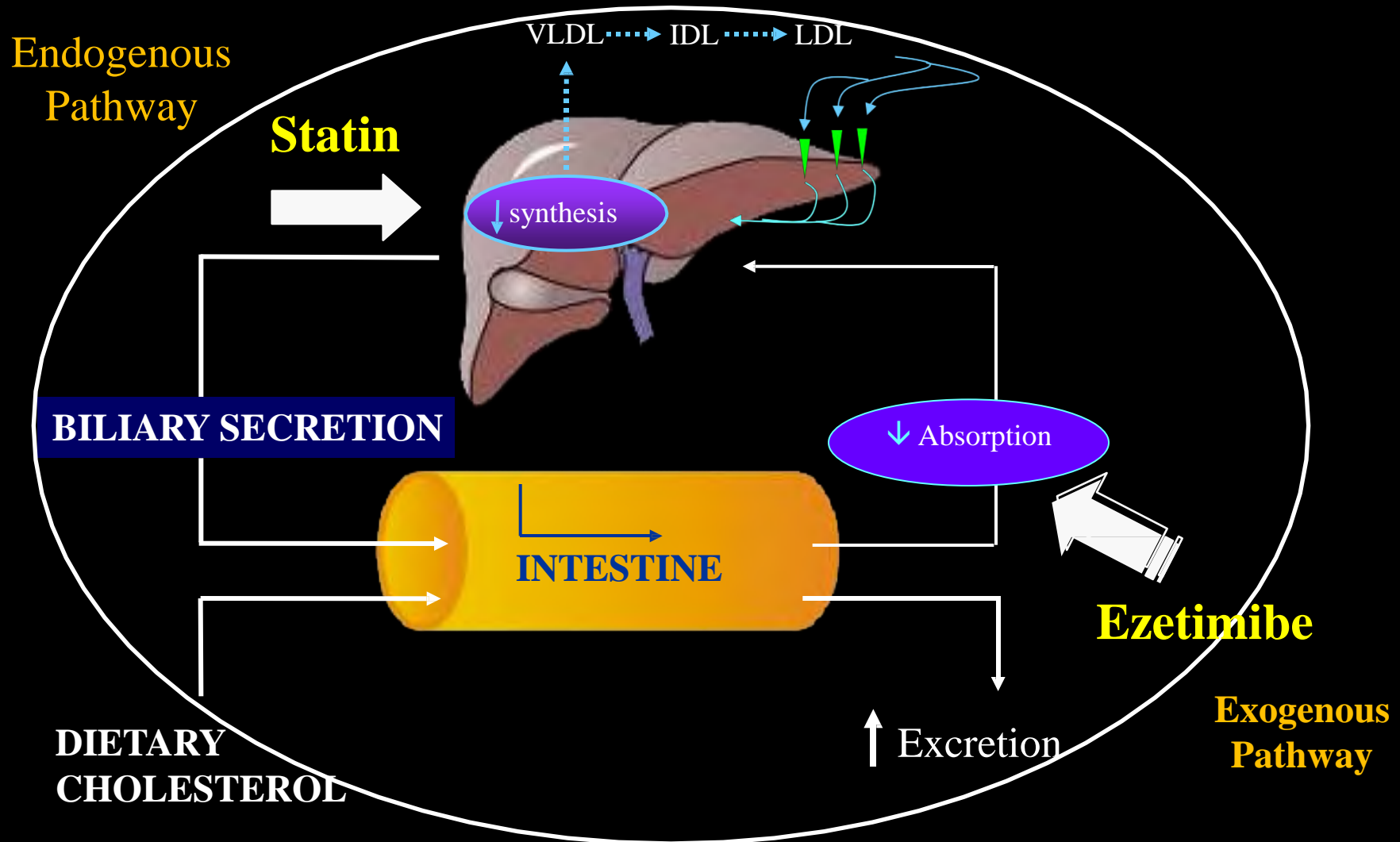
Tăng gấp đôi liều Statin đem lại hiệu quả tăng thêm chỉ 6%



Tăng liều statin, tăng hiệu quả giảm LDL, tăng tỉ lệ tác dụng phụ



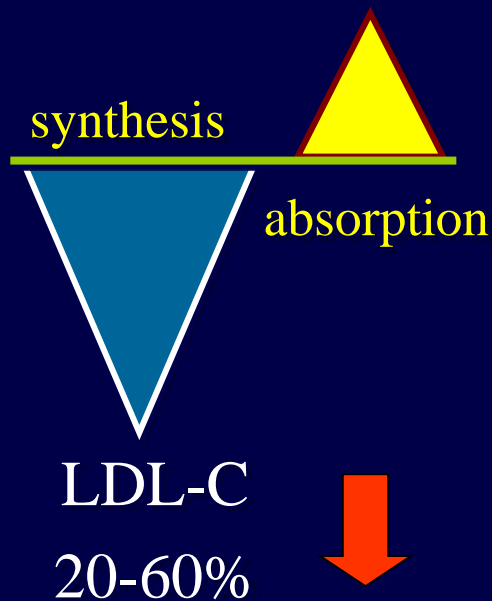
Cholesterol reduction with a dual approach



Càng giảm tổng hợp, càng tăng sự hấp thu

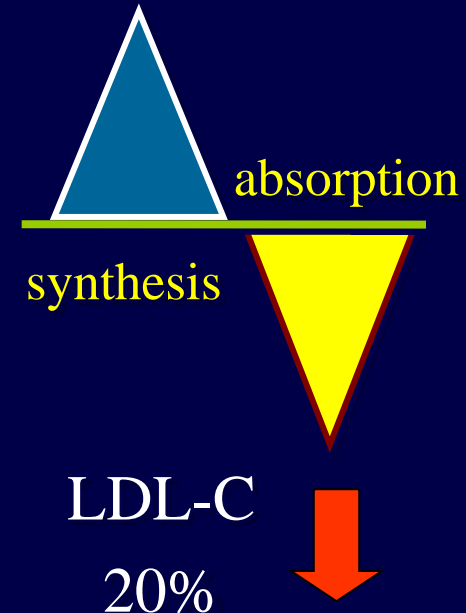
Sự tương quan giữa các dấu ấn của quá trình tổng hợp và hấp thu với giảm cholesterol và LDL-C

Inhibition of cholesterol synthesis (Statins)



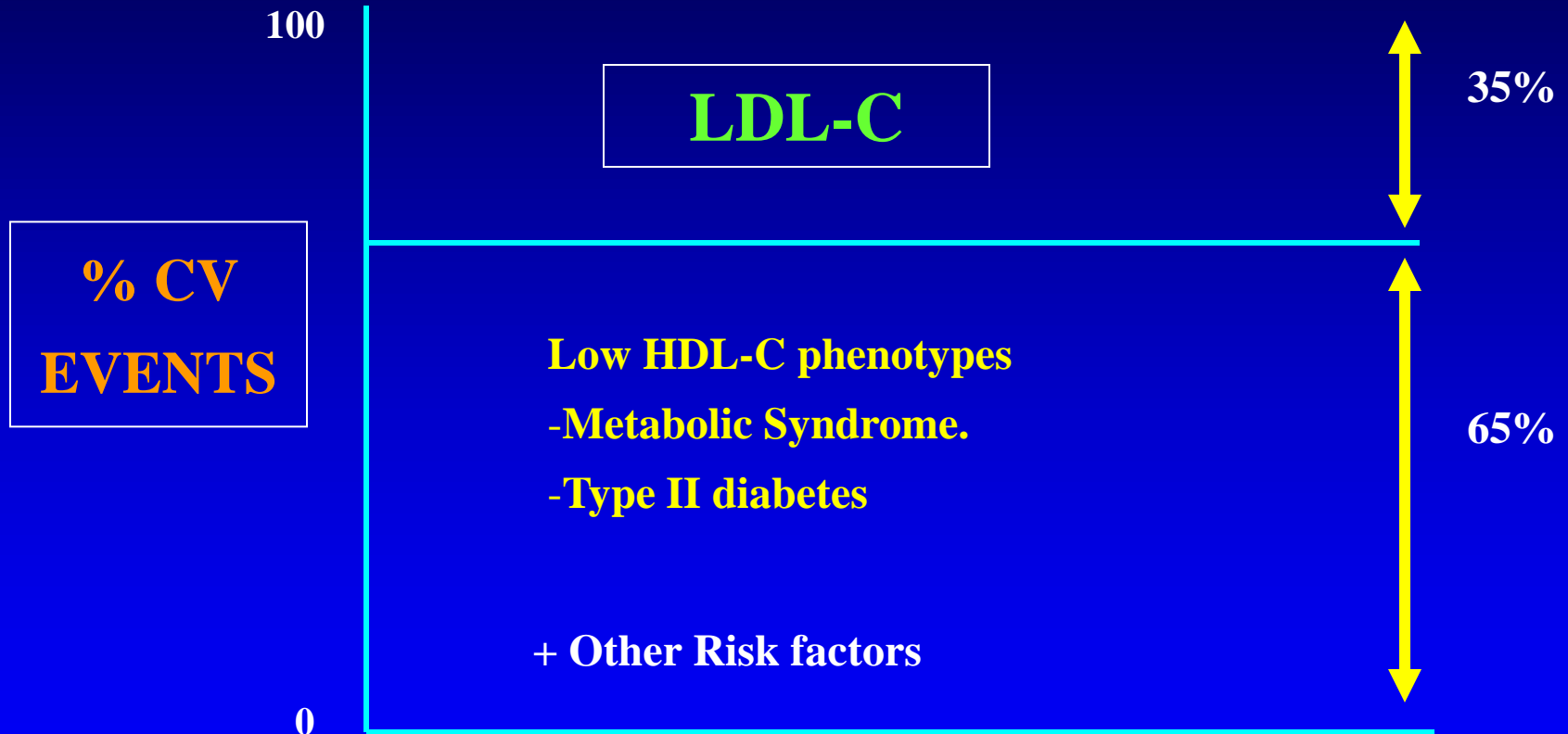
Increased cholesterol
absorption

Inhibition of cholesterol absorption (Ezetimibe)



Increased cholesterol
synthesis

Cardiovascular Disease Prevention



NGUY CƠ CÒN TỒN TẠI VỚI BỆNH LÝ MẠCH MÁU

Bất chấp hiệu quả của chiến lược điều trị chuẩn hiện tại, bao gồm đạt được mục tiêu lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), bệnh nhân vẫn chịu nguy cơ còn tồn tại cao bị:

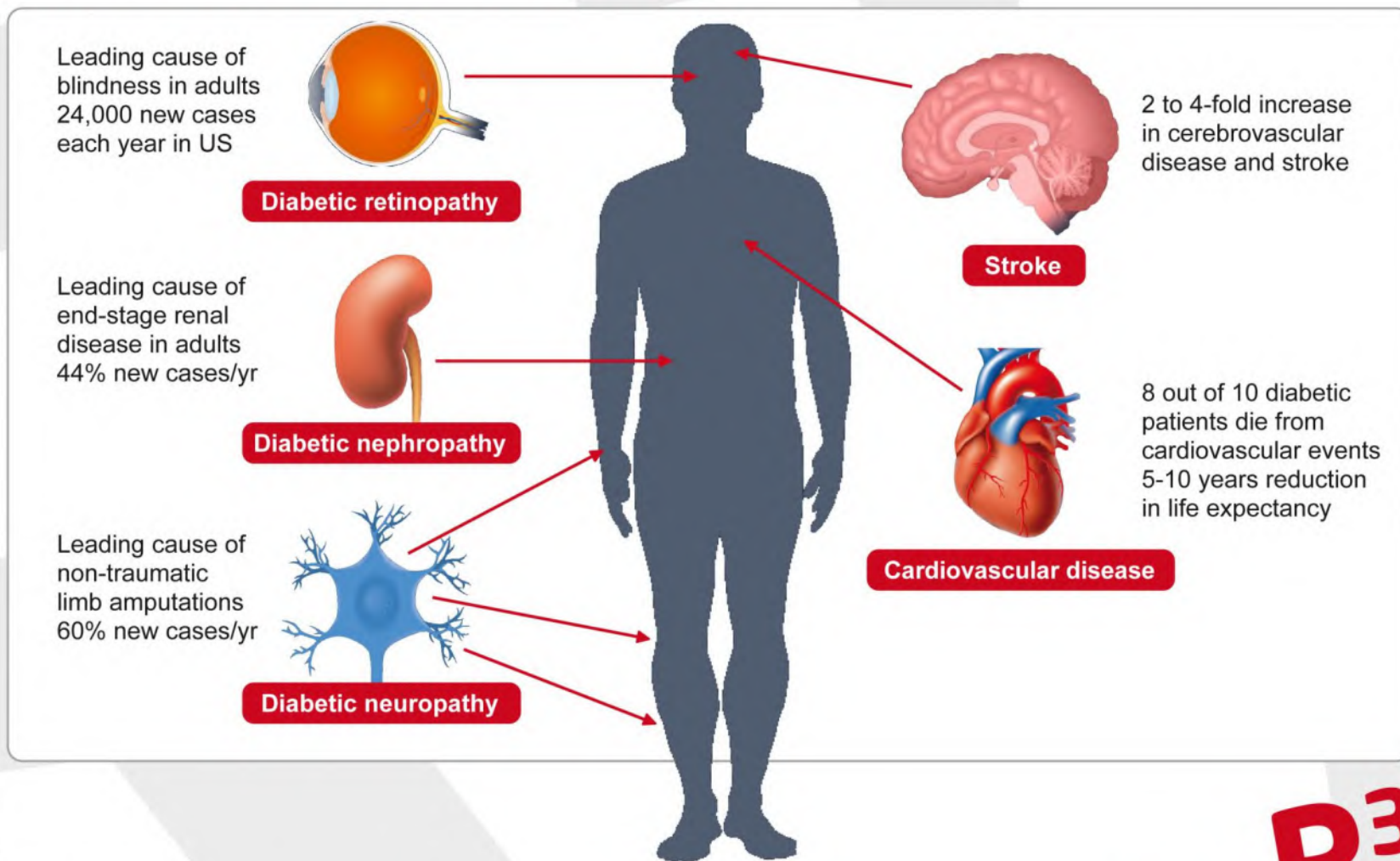
❖ **Biến cố bệnh mạch máu lớn:**

- Nhồi máu cơ tim.
- Đột quy.

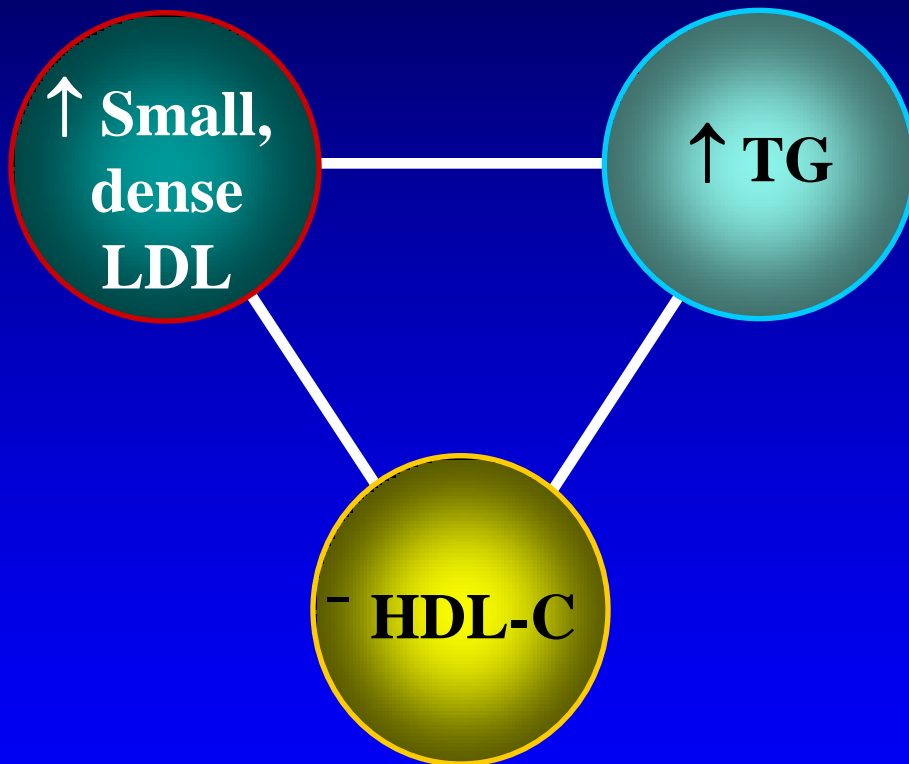
❖ **Biến chứng mạch máu nhỏ:**

- Bệnh võng mạc .
- Bệnh thận .
- Bệnh thần kinh ngoại biên.

NGUY CƠ MẠCH MÁU CÒN TỒN TẠI ĐẶC BIỆT QUAN TRỌNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



Diabetes and the Metabolic Syndrome: a typical atherogenic lipoprotein profile (ALP)



- ❖ High levels of triglycerides.
- ❖ Low levels of HDL-c.
- ❖ LDL-c not significantly increased.
- ❖ Small, dense LDL-c particle increased.

Rối loạn lipid máu gây xơ vữa là yếu tố góp phần đáng kể vào nguy cơ bệnh mạch máu LỚN và NHỎ còn tồn tại

❖ Rối loạn lipid máu gây xơ vữa đặc trưng bởi¹:

- Mức HDL-C thấp.
- Mức triglyceride cao.

❖ Kiểu rối loạn lipid máu này diễn hình trong đái tháo đường type 2 hoặc hội chứng chuyển hoá và thường gặp trên bệnh nhân có bệnh tim mạch²

❖ Việc tập trung làm giảm LDL-C như hiện tại không đủ để giải quyết nguy cơ mạch máu còn tồn tại liên quan đến mức HDL-C thấp và mức triglyceride cao

❖ Rối loạn lipid máu gây xơ vữa được cho là cơ chế bệnh sinh của bệnh mạch máu nhỏ do đái tháo đường

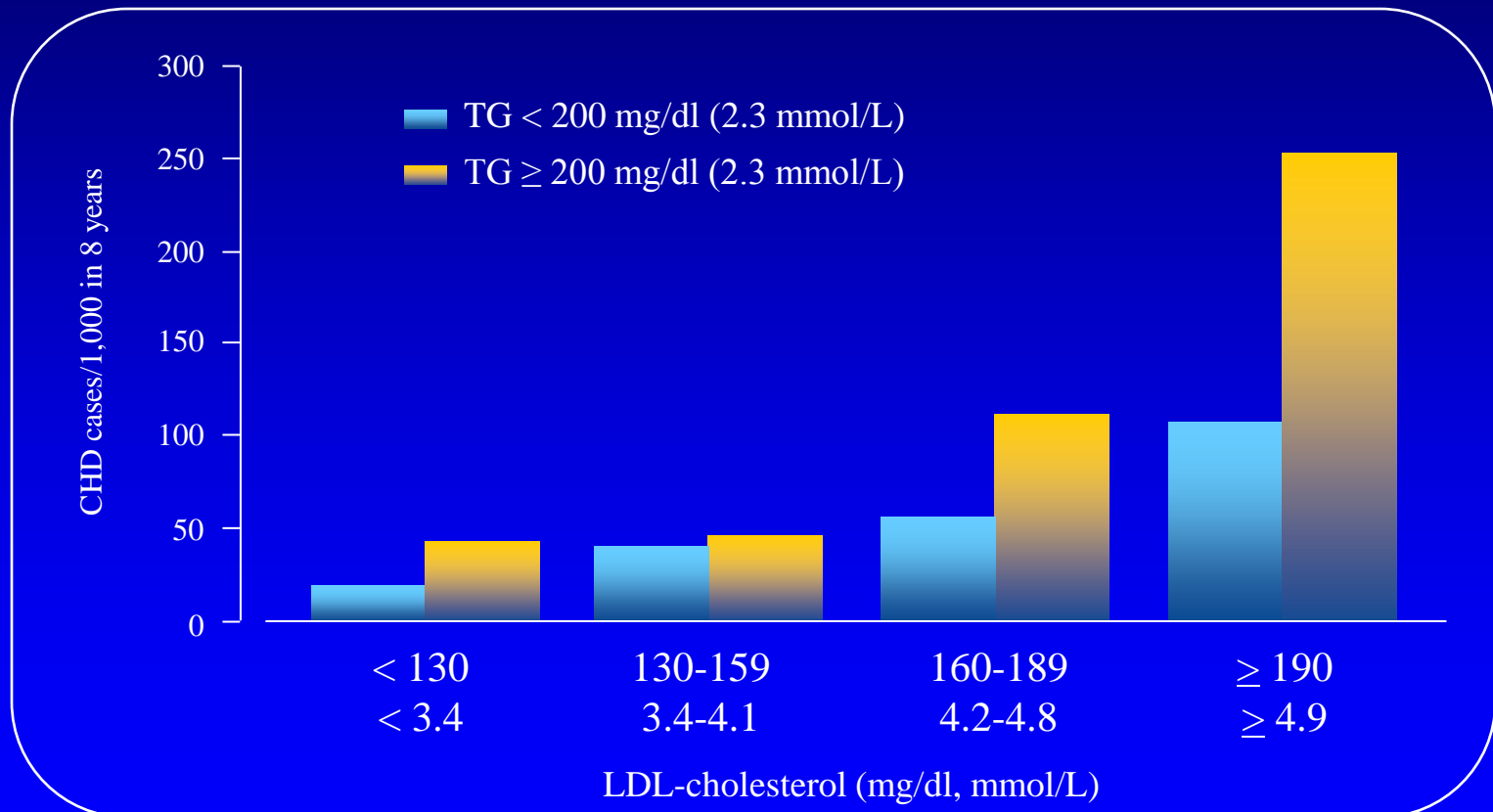
1 - Austin MA *et al.* Circulation 1990;82:495-506.
2 - Ninomiya JK *et al.* Circulation 2004;109:42-62.

TĂNG TRIGLYCERIDE LÀM TĂNG NGUY CƠ BỆNH ĐMV VỚI TẤT CẢ CÁC MỨC LDL-C

PROCAM study

CHD risk according to LDL-c and TG

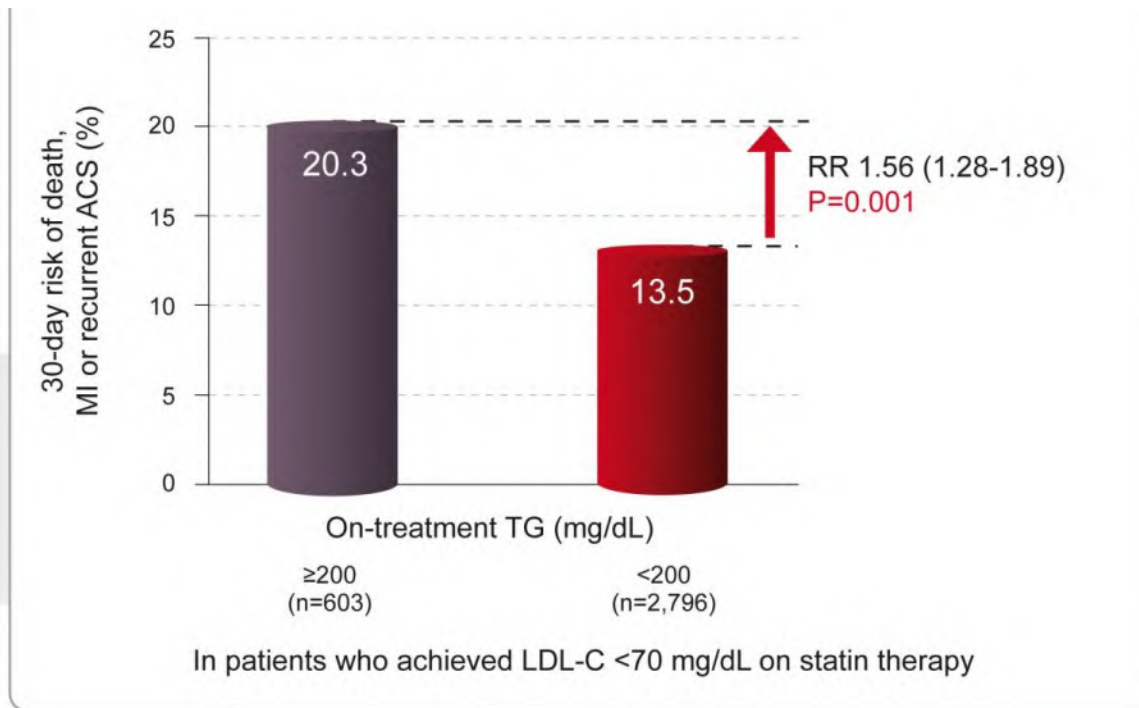
Increased TG confers CHD risk at all levels of LDL-c



Triglyceride là yếu tố quan trọng góp phần vào nguy cơ còn tồn dư bị bệnh mạch máu LỚN

▪ Nghiên cứu PROVE-IT 22:

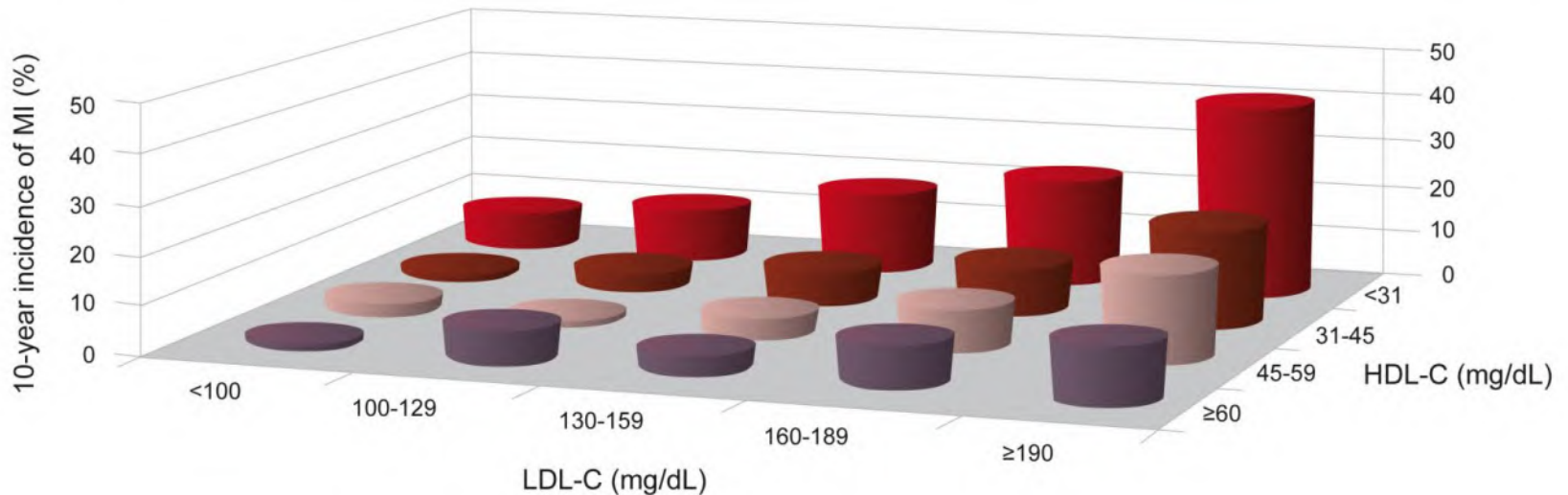
Dù đạt mức LDL-C <70mg/dL (1.8mmol/L) bằng statin liều cao, nhưng những bệnh nhân mà TG \geq 200mg/dL (2.3mmol/L) vẫn có nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hay hội chứng mạch vành cấp¹ **tăng 56%** so với nhóm mà TG < 200mg/dL.



HDL-C thấp là yếu tố quan trọng góp phần vào nguy cơ còn tồn tại bị bệnh mạch máu LỚN

■ Nghiên cứu PROCAM:

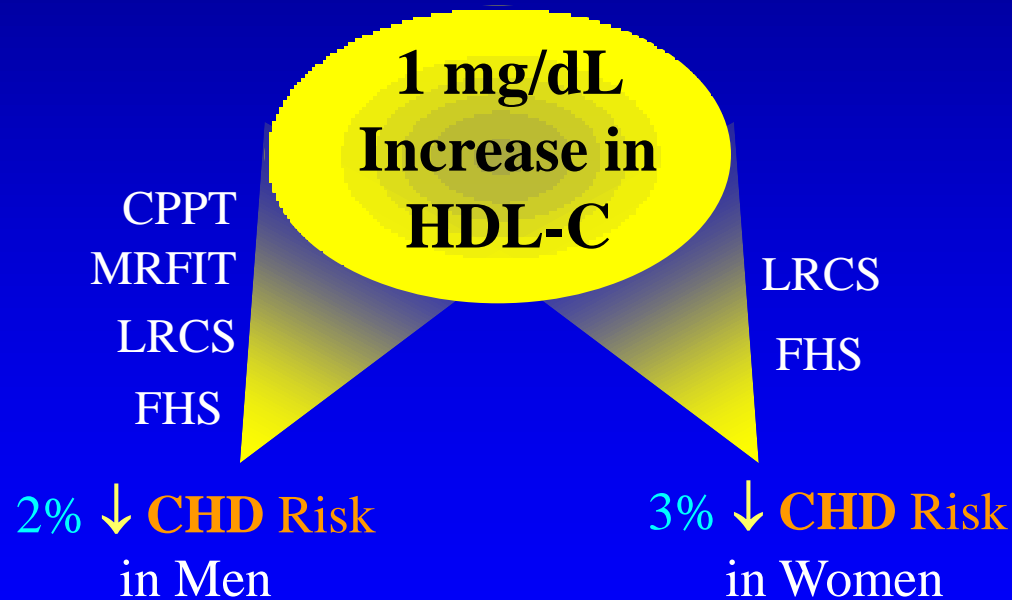
HDL-C thấp là yếu tố tiên đoán độc lập cho nguy cơ bệnh mạch vành ngay cả khi LDL-C thấp¹



1 – Assmann G *et al.* Eur Heart J Suppl 2006;8(SupplF):F40-6.

Meta-Analysis: GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN CỦA HDL-C

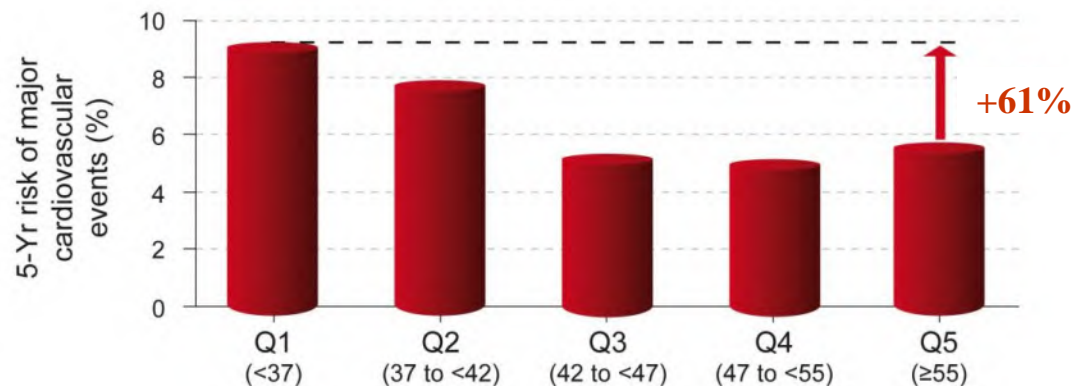
- ❖ Coronary Primary Prevention Trial (CPPT)
- ❖ Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)
- ❖ Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study (LRCS)
- ❖ Framingham Heart Study (FHS)



HDL-C thấp là yếu tố quan trọng góp phần vào nguy cơ còn tồn tại bị bệnh mạch máu LỚN

▪ Nghiên cứu TNT:

Tỷ lệ biến cố tim mạch trong phân nhóm HDL-C thấp nhất tăng 63% so với phân nhóm có HDL-C cao nhất (tỷ suất chênh + 61%, 95% khoảng tin cậy: 0.38-0.97) ngay cả ở bệnh nhân có LDL-C thấp (<70mg/dL hay 1.8mmol/L)¹



Quintile of HDL-cholesterol level (mg/dL)

No. of events	57	50	34	34	35
No. of patients	473	525	550	569	544

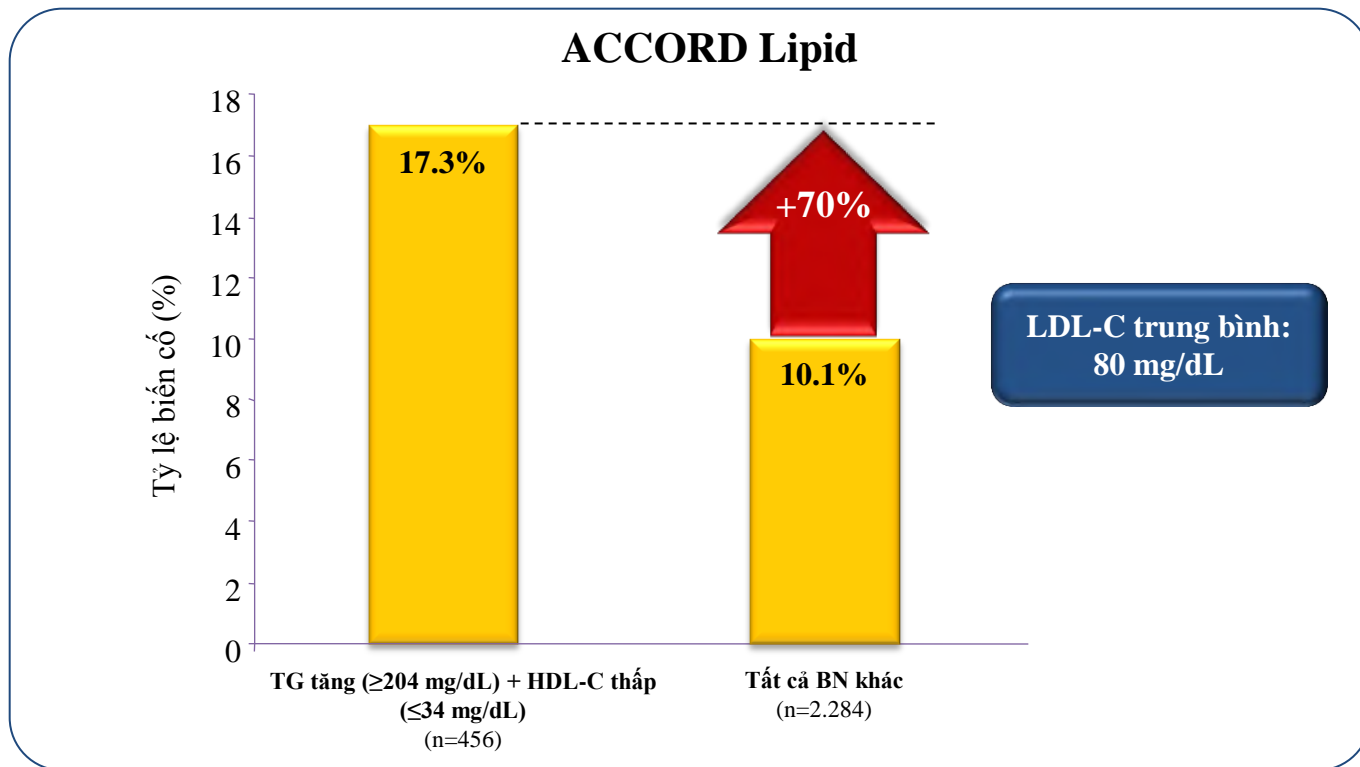
Hazard ratio (95% CI) versus Q1

Q2	0.85 (0.57-1.25)	Q3	0.57 (0.36-0.88)
Q4	0.55 (0.35-0.86)	Q5	0.61 (0.38-0.97)

1 – Barter P *et al.* TNT sub-analysis. N Engl J Med 2007;357:1301-10.

TG tăng và HDL-C thấp là một nguy cơ rất lớn cho bệnh nhân ĐTĐ type 2

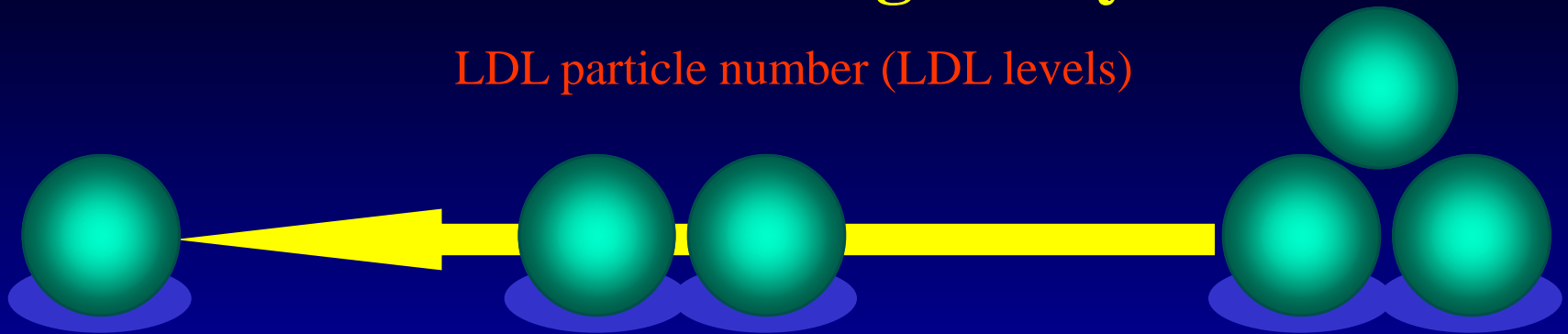
Ở BN ĐTĐ type 2, TG tăng và HDL-C thấp làm tăng 70% nguy cơ tim mạch tồn dư* cho dù LDL-C đạt được mức mục tiêu bởi statin



*các biến cố tim mạch quan trọng là tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ không tử vong (tiêu chí chính)

LDL Atherogenicity

LDL particle number (LDL levels)



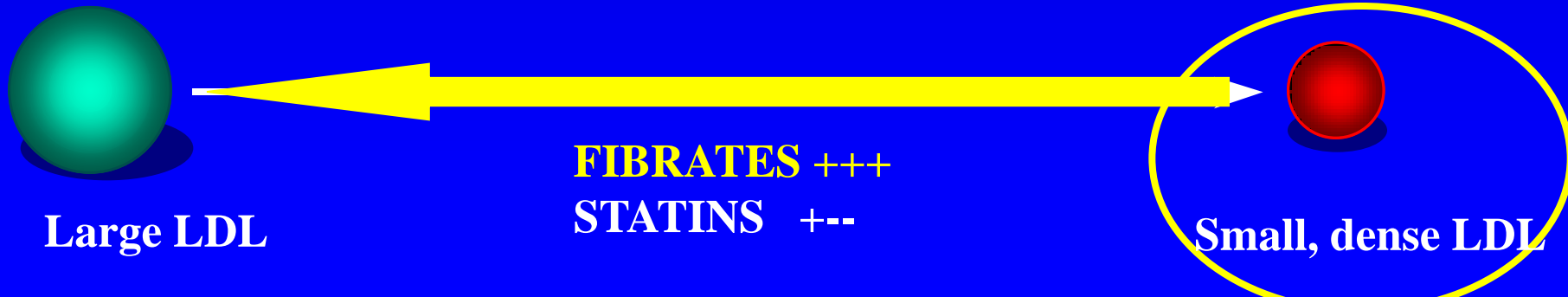
FIBRATES +--
STATINS +++

Low

CAD Risk

High

LDL Size and Density (small, dense LDL)

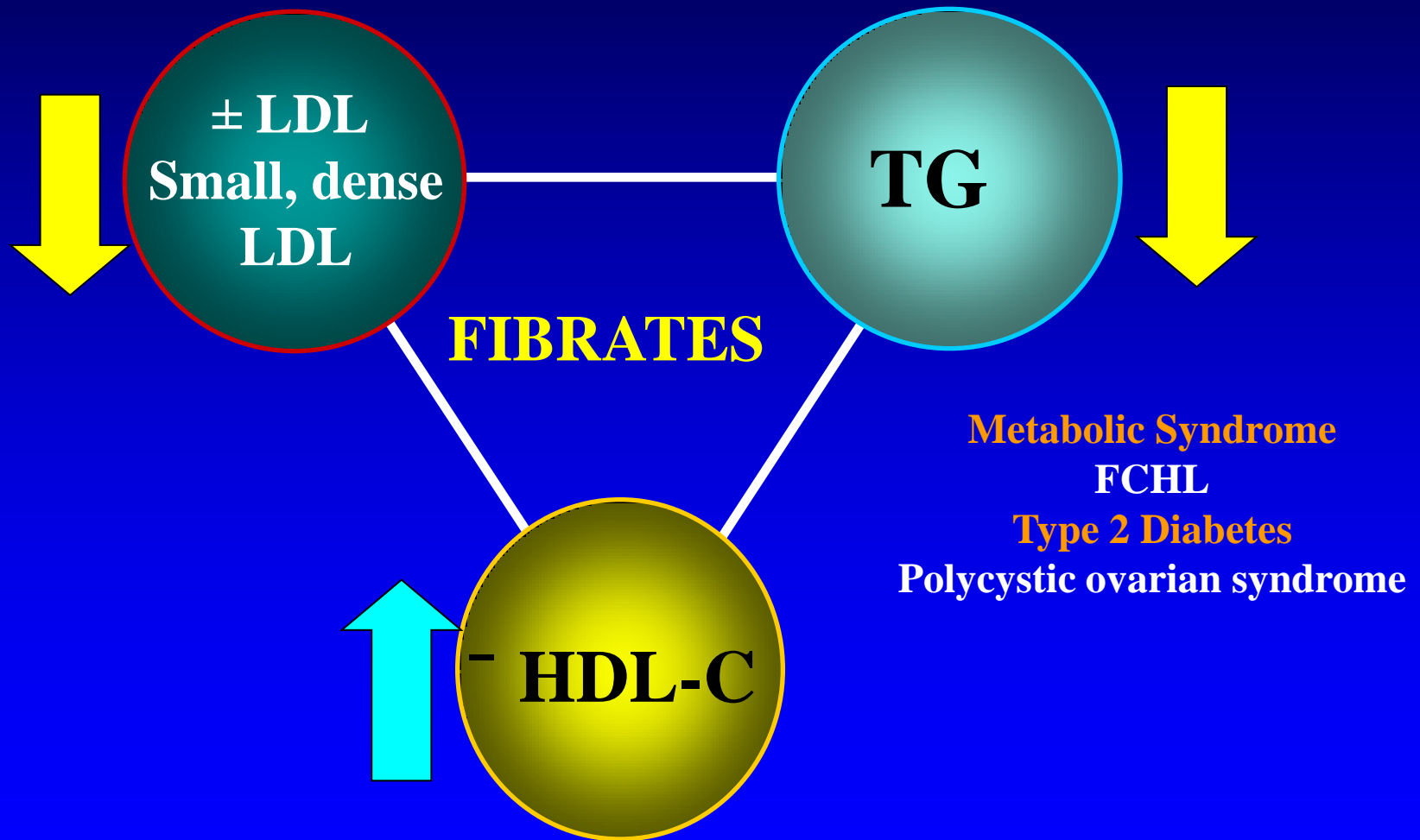


Large LDL

FIBRATES +++
STATINS +--

Small, dense LDL

RỐI LOẠN LIPID MÁU TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 VÀ TRONG HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ



Fibrates (thuốc đồng vận thụ thể PPAR-alpha) nhằm vào tất cả các thông số lipid

❖ Hiệu quả của Fibrate đối với rối loạn lipid máu gây xơ vữa:

- Giảm TG: 30 - 50%^{1,2}
- Tăng HDL-C: 5 - 15%^{1,2}

❖ Hiệu quả đối với các thông số lipid khác:

- Giảm ApoCIII: 17-35%^{3,4}
- Giảm LDL-C: từ 17 - 22%^{5,6} (đơn trị liệu) đến 31% (với statin)⁷

1 - Gross B, Staels B. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:687-710.

2 - Duez H *et al.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:585-9.

3 - Ooi TC *et al.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1793-9.

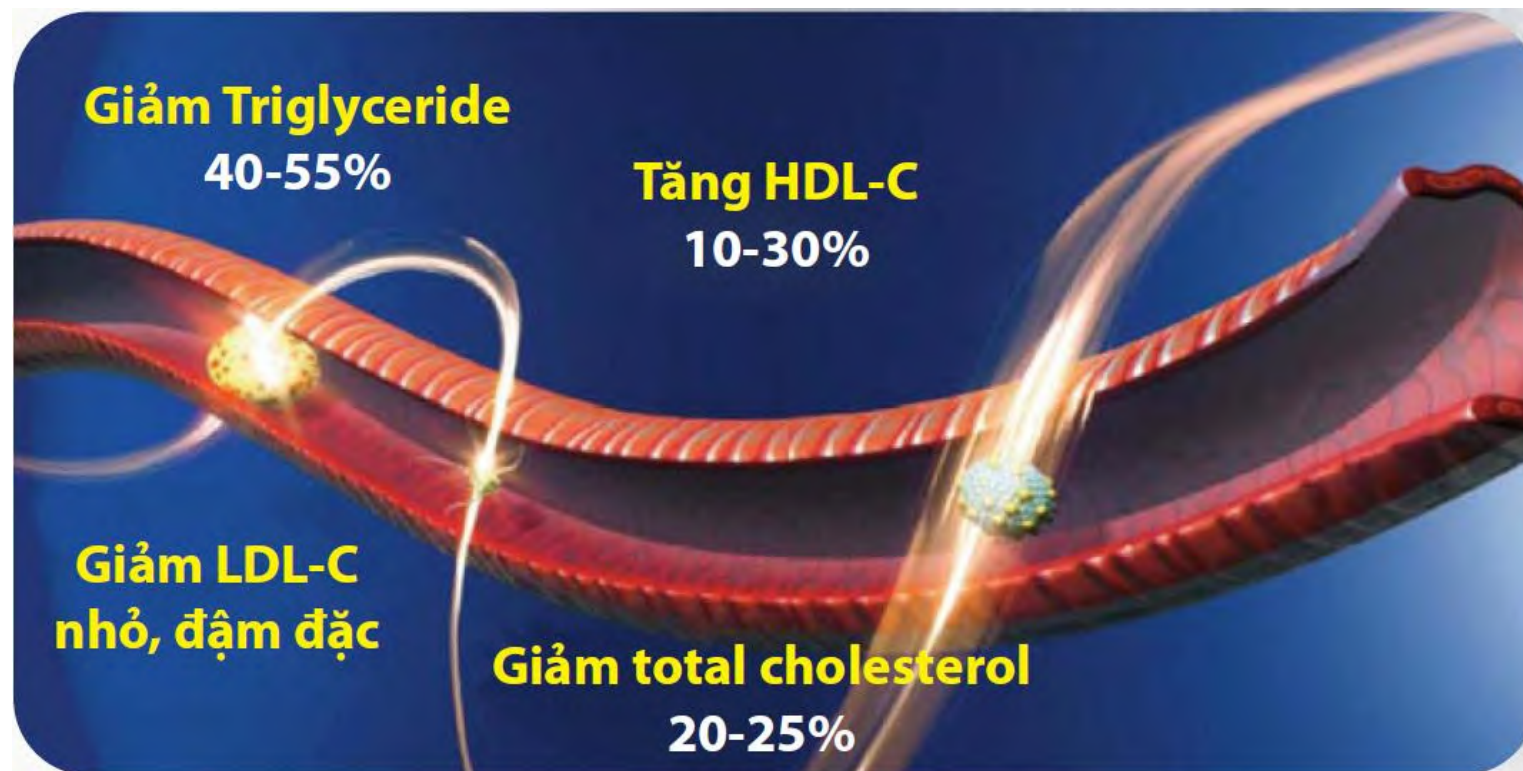
4 - Davidson MH. Clin Cardiol 2006;29:268-73.

5 - Ducobu J *et al.* J Cardiovasc Pharmacol 2003;41:60-7.

6 - Chelly M. Atherosclerosis 1995;115:S94.

7 - Grundy SM *et al.* Am J Cardiol 2005;95:462-8.

Fenofibrate: Hiệu quả trên các thông số lipid máu



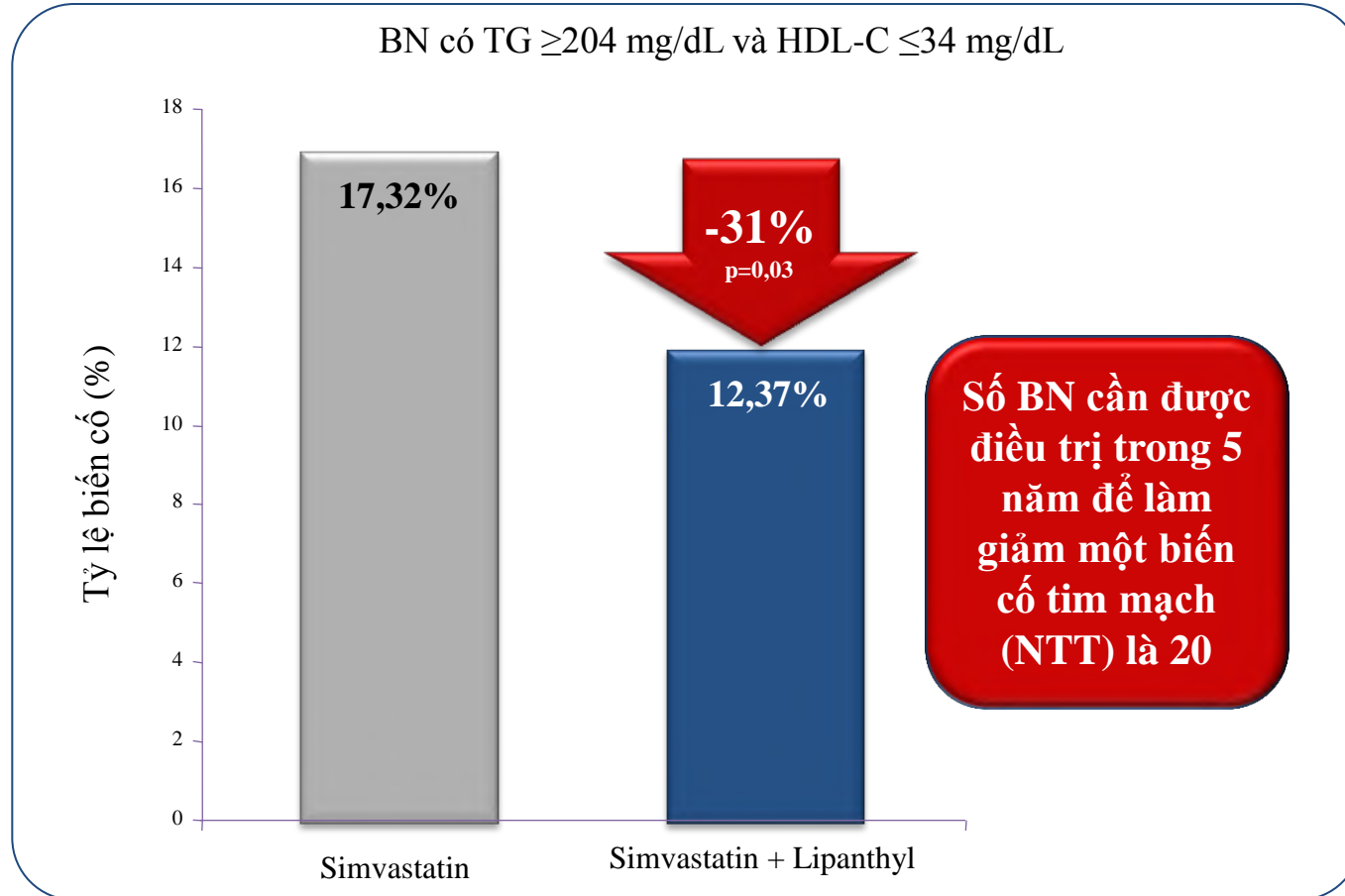
Fenofibrate được khuyến phối hợp với statin để làm giảm nguy cơ tim mạch tồn dư do TG tăng và HDL-C giảm

Sau các kết quả tích cực trên phân nhóm tăng TG và/hoặc giảm HDL-C cũng như là tính an toàn trong nghiên cứu ACCORD Lipid, fenofibrate đã được Cục Quản lý Lương Thực và Dược Phẩm của Mỹ (**FDA**) và Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (**EMA**) phê chuẩn một chỉ định mới:

Fenofibrate được chỉ định điều trị phối hợp với statin trong tăng lipid máu hỗn hợp ở BN có nguy cơ tim mạch cao khi triglyceride và HDL-C chưa được kiểm soát đầy đủ

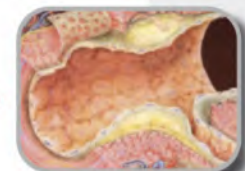
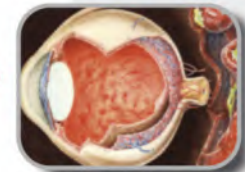
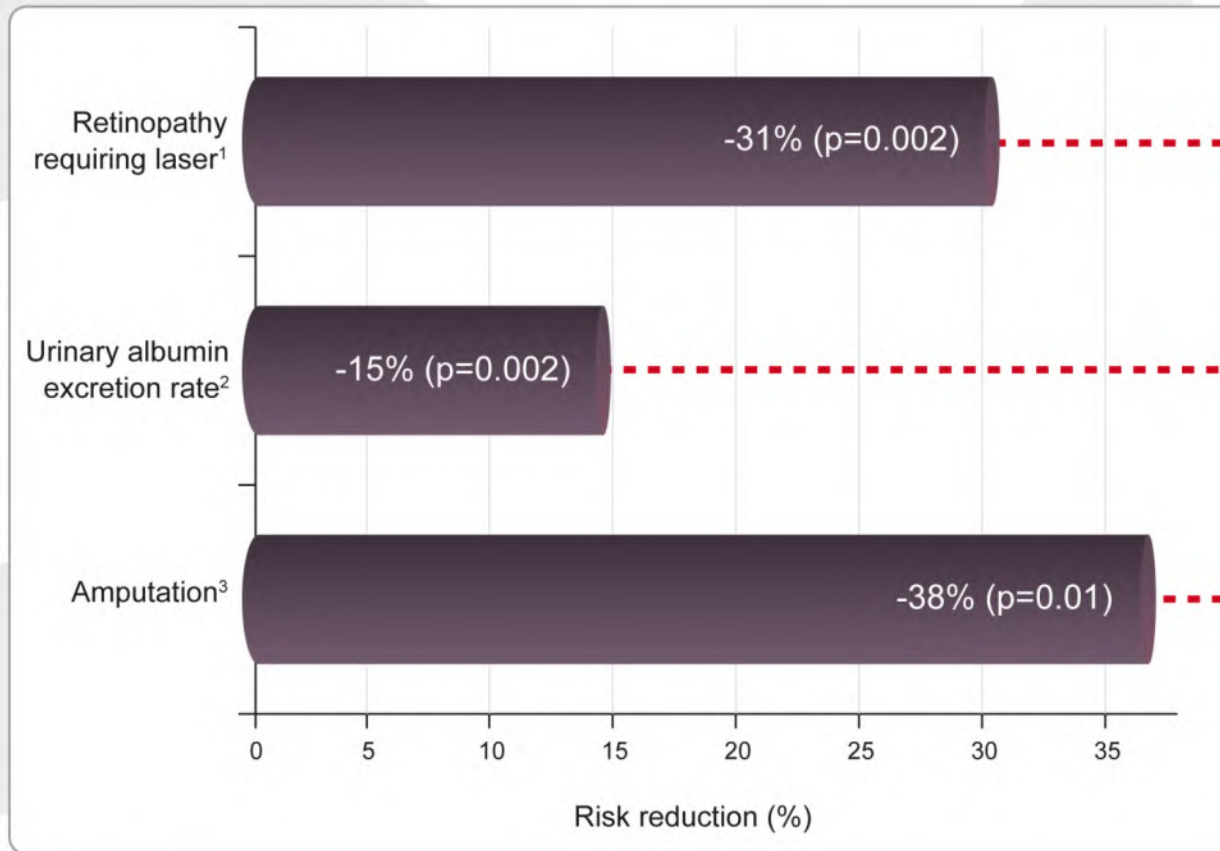


ACCORD Lipid: Fenofibrate phối hợp với statin làm giảm 31% biến cố tim mạch ở phân nhóm BN tăng TG và giảm HDL-C



*Tiêu chí chính của các biến cố TM quan trọng (tử vong do TM, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ không tử vong) đã giảm đáng kể trong dân số chung (HR=0.92, 95% CI 0.79-1.08, p=0.32)

Fibrates làm giảm nguy cơ bệnh mạch máu NHỎ (FIELD study)



- 1 - Keech AC *et al.* Lancet 2007;370:1687-97.
- 2 - Keech AC *et al.* Lancet 2005;366:1849-61.
- 3 - Colman P *et al.* EASD 2008; Abstract A-08-2532.

Tần suất huỷ cơ vân khi phối hợp fibrate-statin tùy thuộc vào loại fibrate và loại statin sử dụng

Medications	No. cases reported	No. prescriptions dispensed	No. cases reported per million prescriptions
Fenofibrate	16	3,519,000	4.5
With cerivastatin	14	100,000	140
With other statins	2	3,419,000	0.58
Gemfibrozil	590	6,757,000	87.0
With cerivastatin	533	116,000	4,600
With other statins	57	6,641,000	8.60

Reports of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin (FDA data 1998-2002)¹

1 – Jones PH, Davidson MH. Am J Cardiol 2005;95:120-2.

STATIN and FIBRATE

EFFECTS ON LIPID METABOLISM

↑HDL-C

18%

↓TG

35%

↓↓LDL-C

35-40%

LDL Levels

↓LDL

Small, dense

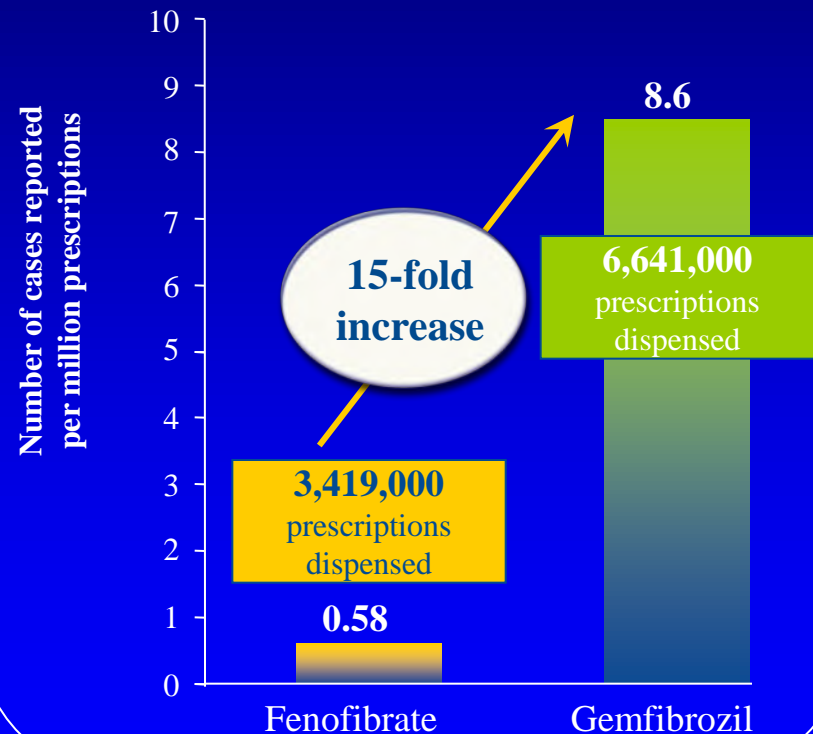
LDL Quality

↑ Plaque Stability

SỐ TRƯỜNG HỢP BỊ TIÊU CƠ VÂN KHI PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ VỚI STATIN KHÁC (KHÔNG PHẢI CERIVASTATIN)

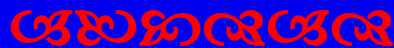
- Low level of adverse events reported to the FDA
- Over 3.4 million prescriptions were dispensed for fenofibrate in combination with a statin (excluding cerivastatin)

Number of reports of rhabdomyolysis per million prescriptions in combination with statin (excluding cerivastatin)



KẾT LUẬN

- *Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ quan trọng gây nên các bệnh lý tim mạch do xơ vữa.*
- *Để điều trị tốt rối loạn lipid máu, trước hết cần đạt mục tiêu về LDL.C và tiếp đó là đạt mục tiêu non – HDL.C.*
- *Các thuốc non – statin, nhất là nhóm Fibrate có hiệu quả tốt trong việc giảm Triglycerid và tăng HDL.C.*
- *Các khuyến cáo chỉ là những định hướng chung, còn lựa chọn loại thuốc nào, liều bao nhiêu, có phối hợp thuốc khác hay không, vv... Hoàn toàn sẽ do chính người thầy thuốc sẽ cân nhắc và quyết định do từng người bệnh cụ thể./.*





XIN CẢM ƠN