



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG



► CME

LIỆU PHÁP STATIN
Ở NGƯỜI CAO TUỔI

NỘI DUNG



PHẦN I

**TỔNG
QUAN**

PHẦN II

**LIỆU
PHÁP
STATIN Ở
NGƯỜI
CAO TUỔI**

PHẦN III

**ADR VÀ
HƯỚNG
XỬ TRÍ**

PHẦN IV

TỔNG KẾT

I. TỔNG QUAN

I. TỔNG QUAN



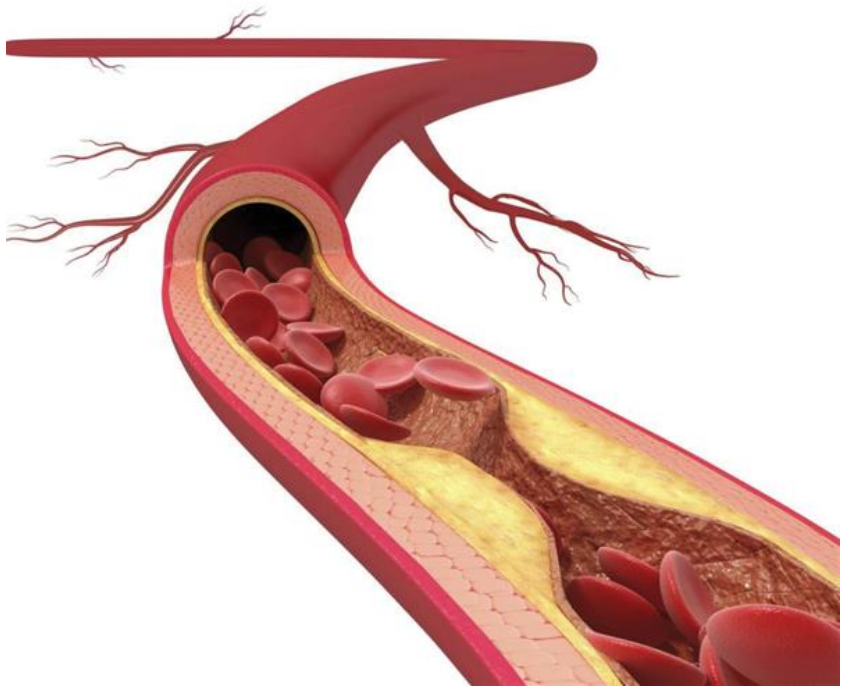
1. RỐI LOẠN LIPID MÁU VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH

Rối loạn lipid máu là tình trạng đặc trưng bởi sự tăng của một hoặc nhiều thành phần lipid trong huyết tương: Triglyceride, cholesterol, cholesterol ester, phospholipid và lipoprotein (VLDL, LDL) cùng với sự giảm nồng độ HDL.



Tại sao rối loạn lipid máu lại nguy hiểm?

- LDL-C nhiều sẽ lắng đọng vào thành mạch máu
 - ⇒ hình thành mảng xơ vữa động mạch
 - ⇒ lòng mạch hẹp dần hoặc tắc hoàn toàn.
- ❑ Nguy cơ gây ra các bệnh tim mạch như:
 - Bệnh động mạch vành
 - Nhồi máu cơ tim
 - Tai biến mạch máu não
- ❑ Tuổi thọ tăng thì nguy cơ tim mạch tăng

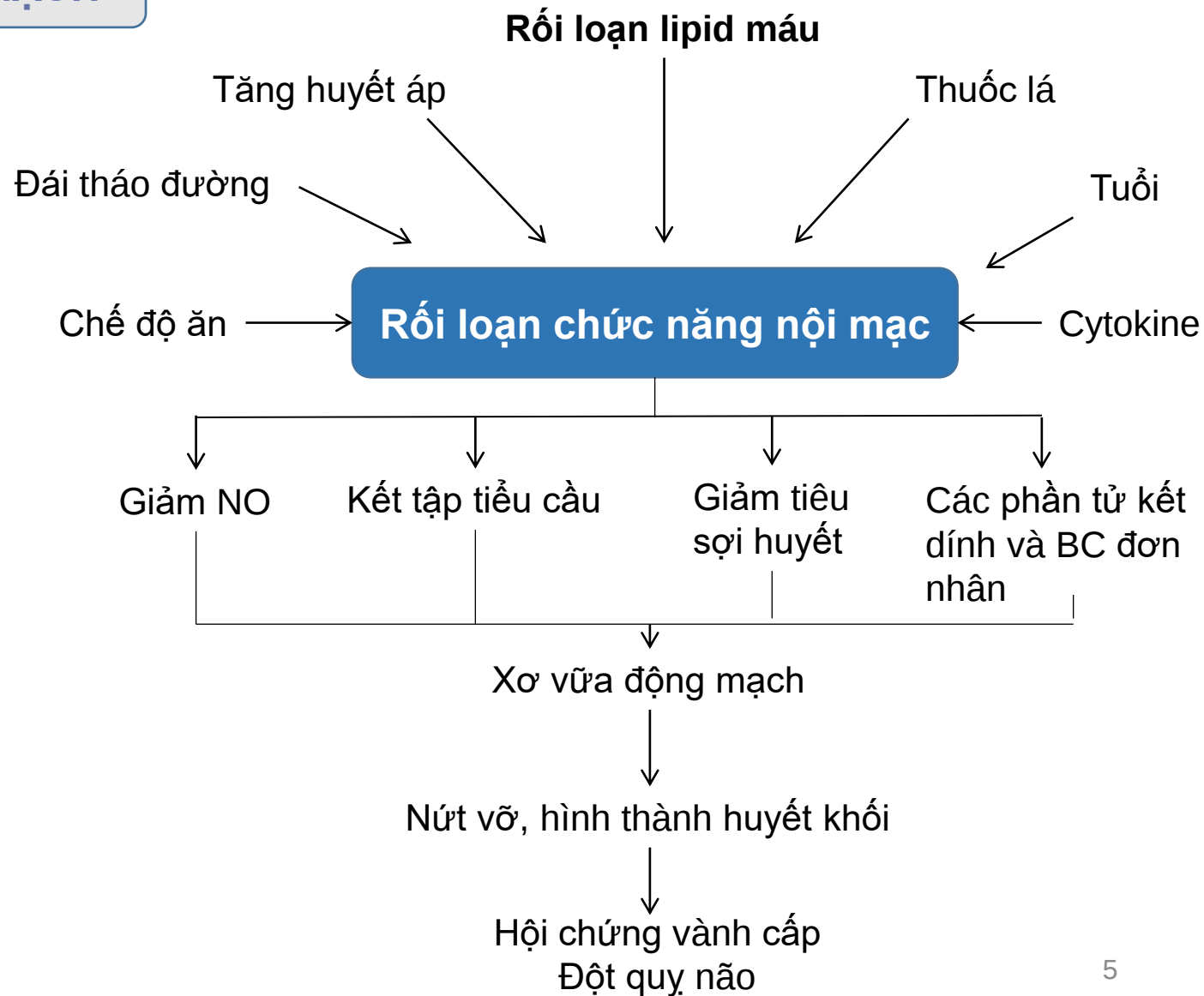


I. TỔNG QUAN



1. RỐI LOẠN LIPID MÁU VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH

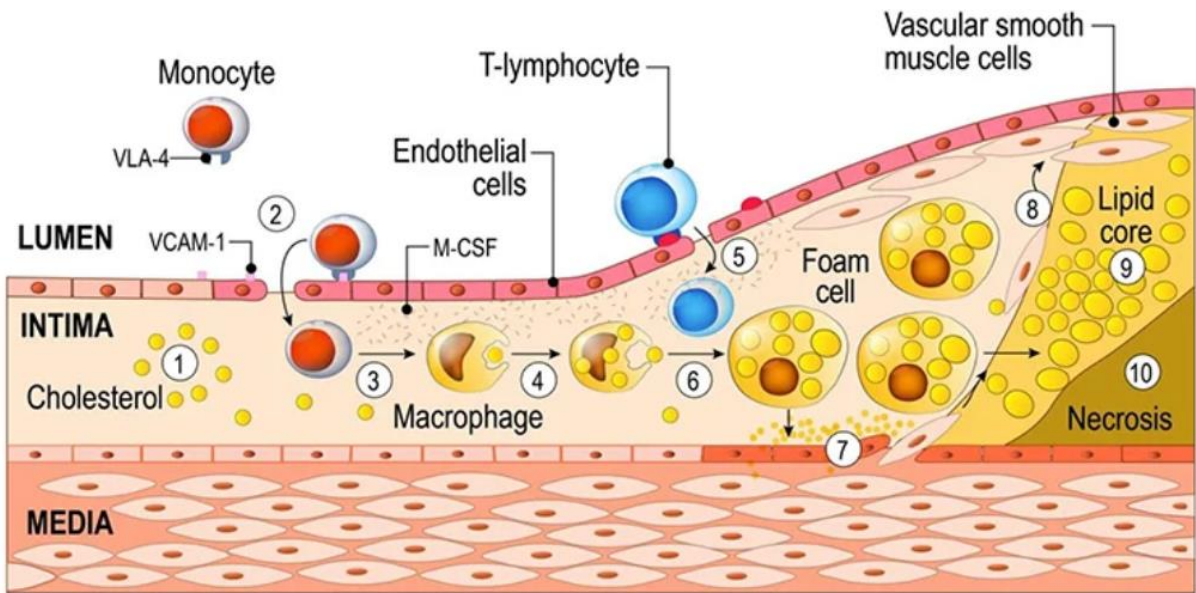
Xơ vữa động mạch được đặc trưng bởi tình trạng **tích lũy dần các mảng lipid** ở thành mạch, gây hẹp lòng mạch, giảm tưới máu ngoại vi. Mảng xơ vữa nứt vỡ, kích hoạt hình thành cục máu đông có thể gây hội chứng vành cấp.



I. TỔNG QUAN

1. RỐI LOẠN LIPID MÁU VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH

Sinh bệnh học xơ vữa động mạch



Endothelial dysfunction	Nomenclature and main histology	Sequences in progression of atherosclerosis	Earliest onset	Main growth mechanism	Clinical coller-lation
	Initial lesion - Histologically "normal" - Macrophage infiltration - Isolated foam cells		From first decade	Growth mainly by lipid addition	Clinically silent
	Fatty streak Mainly intracellular lipid accumulation				
	Intermediate lesion - Intracellular lipid accumulation - Small extracellular lipid pools				
	Atheroma - Intracellular lipid accumulation - Core of extracellular lipid		From third decade	Increased smooth muscle and collagen increase	Clinically silent or overt
	Fibroatheroma - Single or multiple lipid cores - Fibrotic/calcific layers				
	Complicated lesion - Surface defect - Hematoma-hemorrhage - Thrombosis				



I. TỔNG QUAN



1. RỐI LOẠN LIPID MÁU VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH

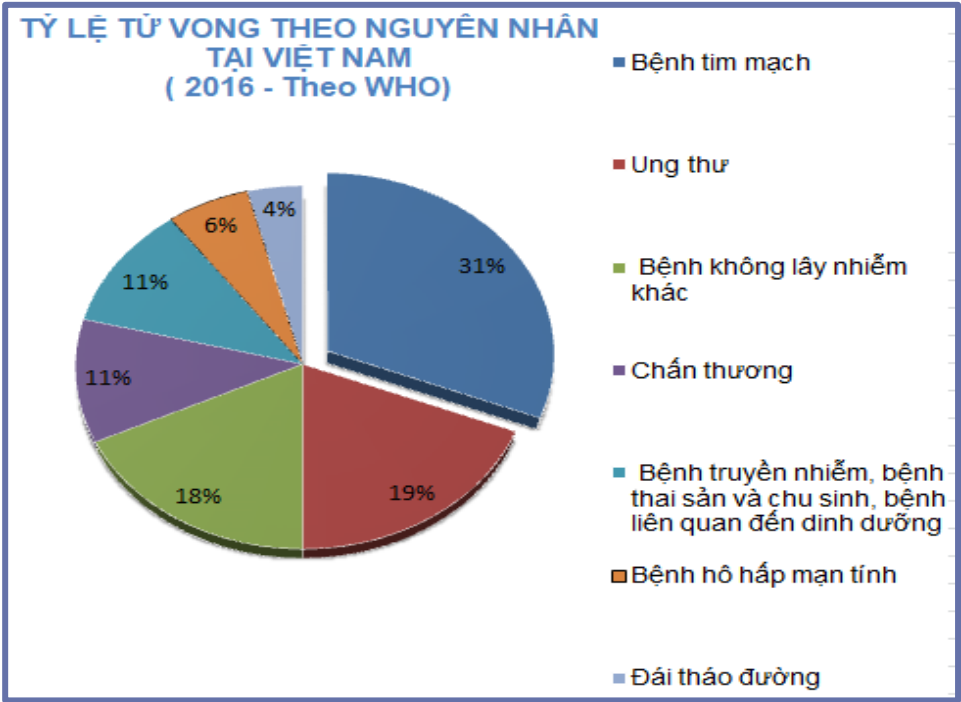
Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study

W B Kannel, T Gordan

TABLE II. AVERAGE ANNUAL INCIDENCE* OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN RELATION TO AGE AND SEX AMONG MEN AND WOMEN 45 TO 74 YEARS OF AGE WHO PARTICIPATED IN THE FRAMINGHAM STUDY: 20-YEAR FOLLOW-UP

Age (Yrs.)	Coronary heart disease		Cerebro vascular accident		Peripheral arterial disease		Congestive heart failure	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
45 to 54	9.9	3.1	2.0	0.9	1.8	0.6	1.8	0.8
55 to 64	20.8	9.5	3.2	2.9	5.1	1.9	4.3	2.7
65 to 74	20.4	14.5	8.4	8.6	6.3	3.8	8.2	6.8

*Per 1,000 population



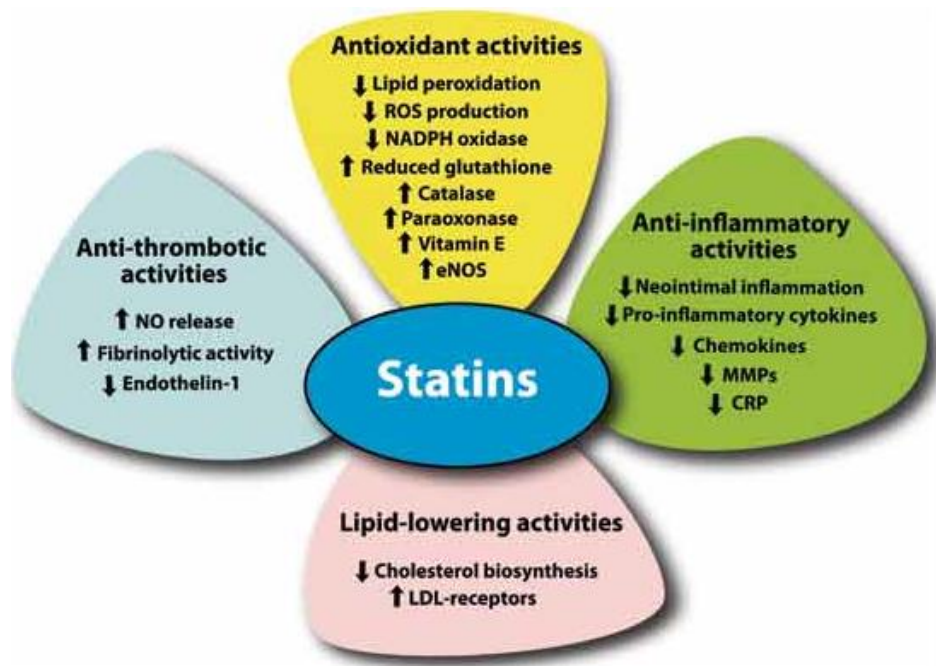
Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.
Tỷ lệ xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch tăng dần theo tuổi.
Rối loạn lipid máu và nhất là tăng LDL-C là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất.
→ Việc điều trị và dự phòng các biến cố tim mạch là cần thiết với **Statin là liệu pháp đầu tay.**

I. TỔNG QUAN

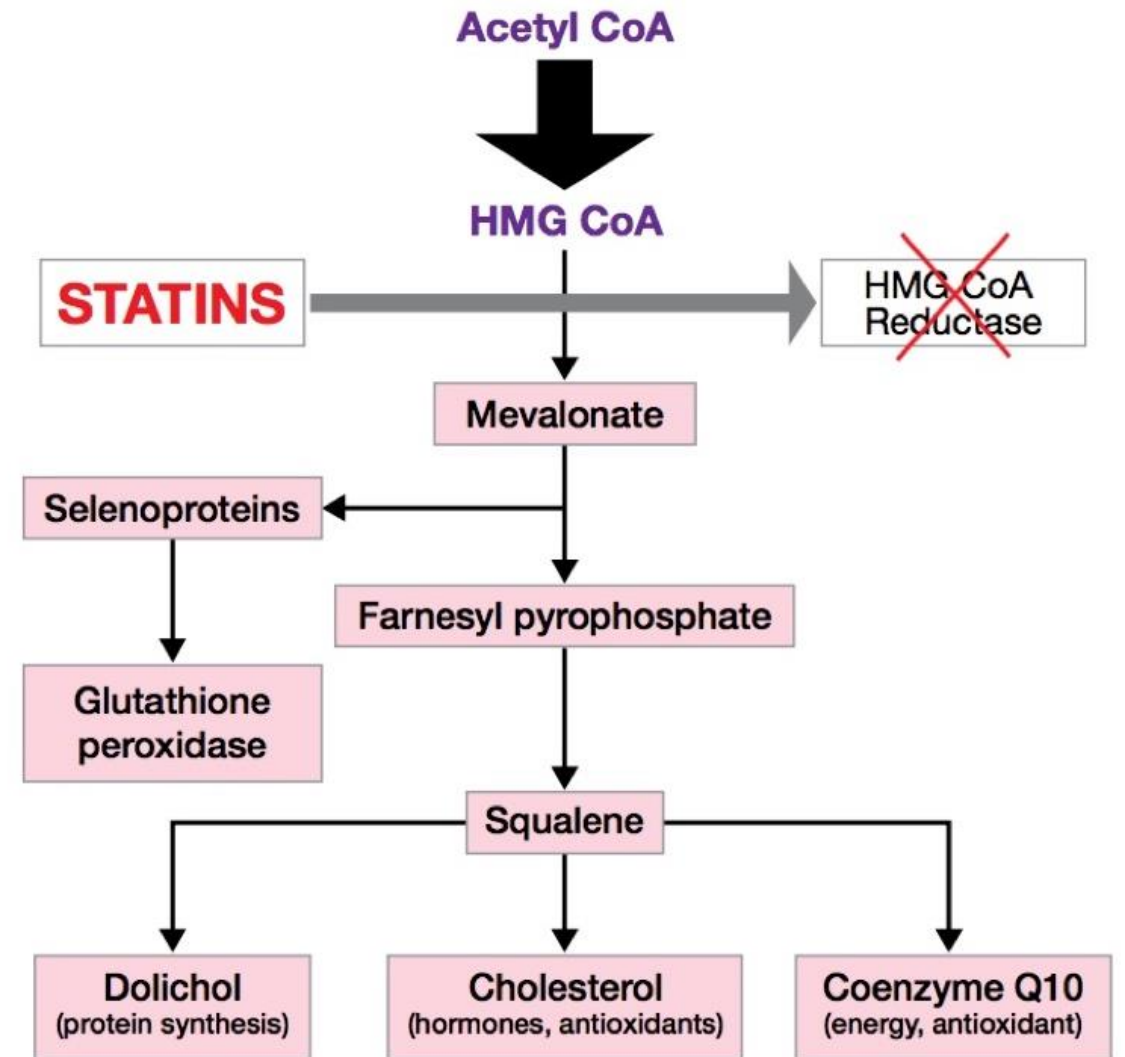
2. STATIN

Chỉ định

Điều trị rối loạn lipid máu.
Dự phòng tiên phát và thứ phát các biến cố tim mạch.



Cholesterol Synthesis



I. TỔNG QUAN

2. STATIN

Dược động ở người cao tuổi

Statin là một thuốc chuyển hóa nhiều qua gan và liên kết mạnh với protein

➤ Dễ gây quá liều. So với những người trẻ tuổi, người lớn tuổi có nhiều khả năng bị các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn khi sử dụng statin:

❑ Do các cơ quan chuyển hóa thải trừ suy yếu: Gan, thận

❑ Lượng mỡ trong cơ thể tăng lên, giảm lượng nước

-> thay đổi thể tích phân bố thuốc

❑ Người lớn tuổi dùng nhiều loại thuốc.

Chúng có thể tương tác với statin và dẫn đến các vấn đề nghiêm trọng.

➤ **Nên cân nhắc để hiệu chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này**



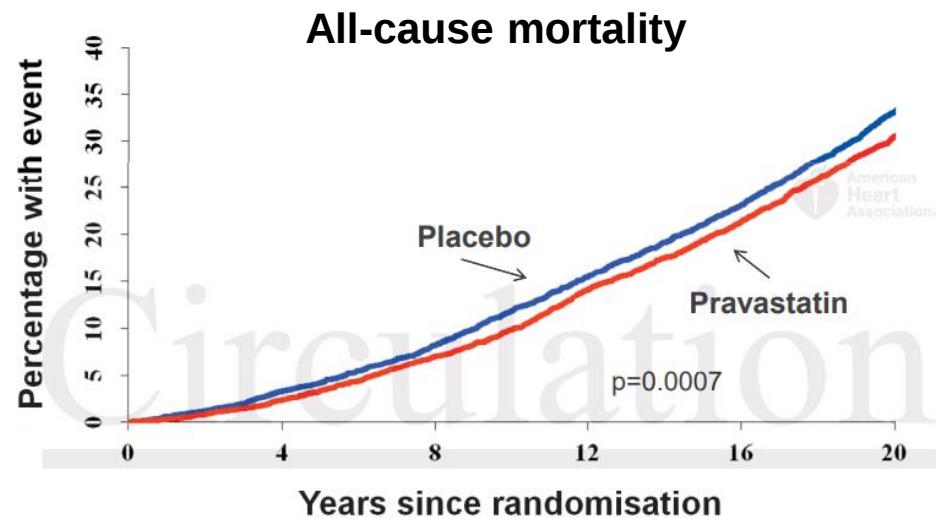
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

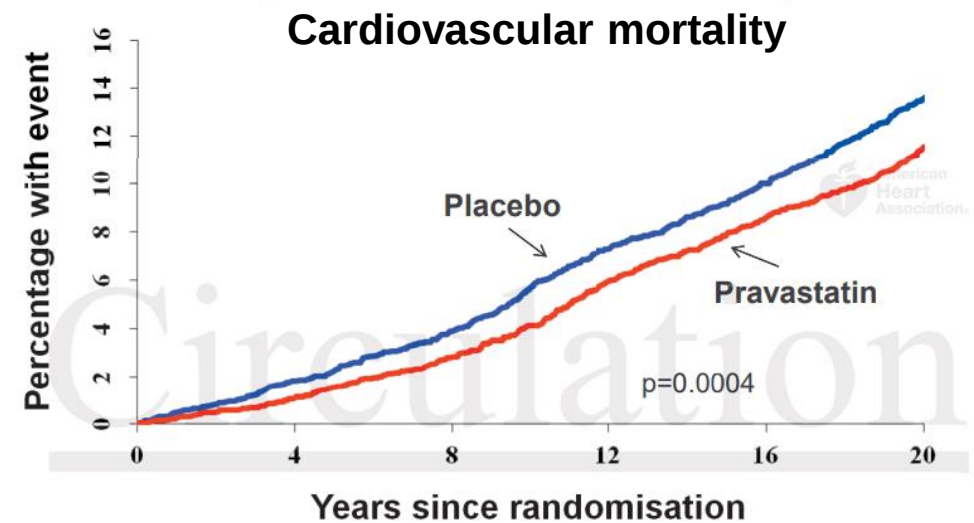
Dự phòng tiên phát

Thử nghiệm WOSCOPS



Numbers at risk:

Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295



Numbers at risk:

Placebo	3293	3185	3021	2785	2501	2203
Pravastatin	3302	3223	3069	2838	2598	2295

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giảm rõ rệt ở nhóm sử dụng pravastatin (HR = 0.87; 95% CI, 0.80-0.94; P=0.0007). Tử vong do tim mạch giảm 21% (HR = 0.79; 95% CI, 0.69-0.90; P=0.0004).

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

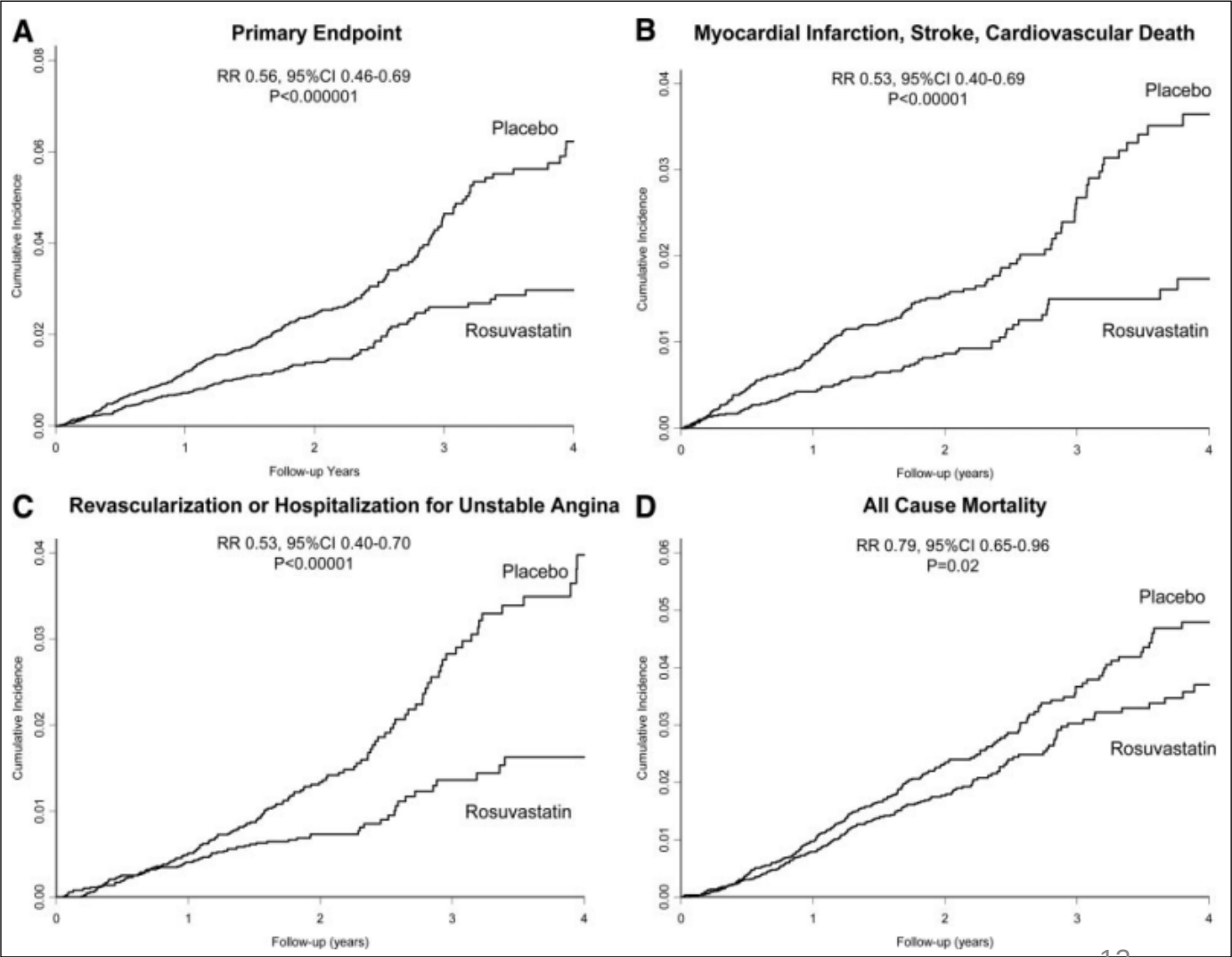


1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng tiên phát

Thử nghiệm JUPITER

- Rosuvastatin 20mg/24h cho thấy giảm rõ rệt các biến cố tim mạch chính, tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân so với placebo.
- Lợi ích dự phòng vượt trội ở nhóm bệnh nhân > 70 tuổi (HR, 0.61; 95% CI, 0.46 - 0.82).
- Thử nghiệm dừng lại sớm vì lợi ích vượt trội rõ ràng của Rosuvastatin.



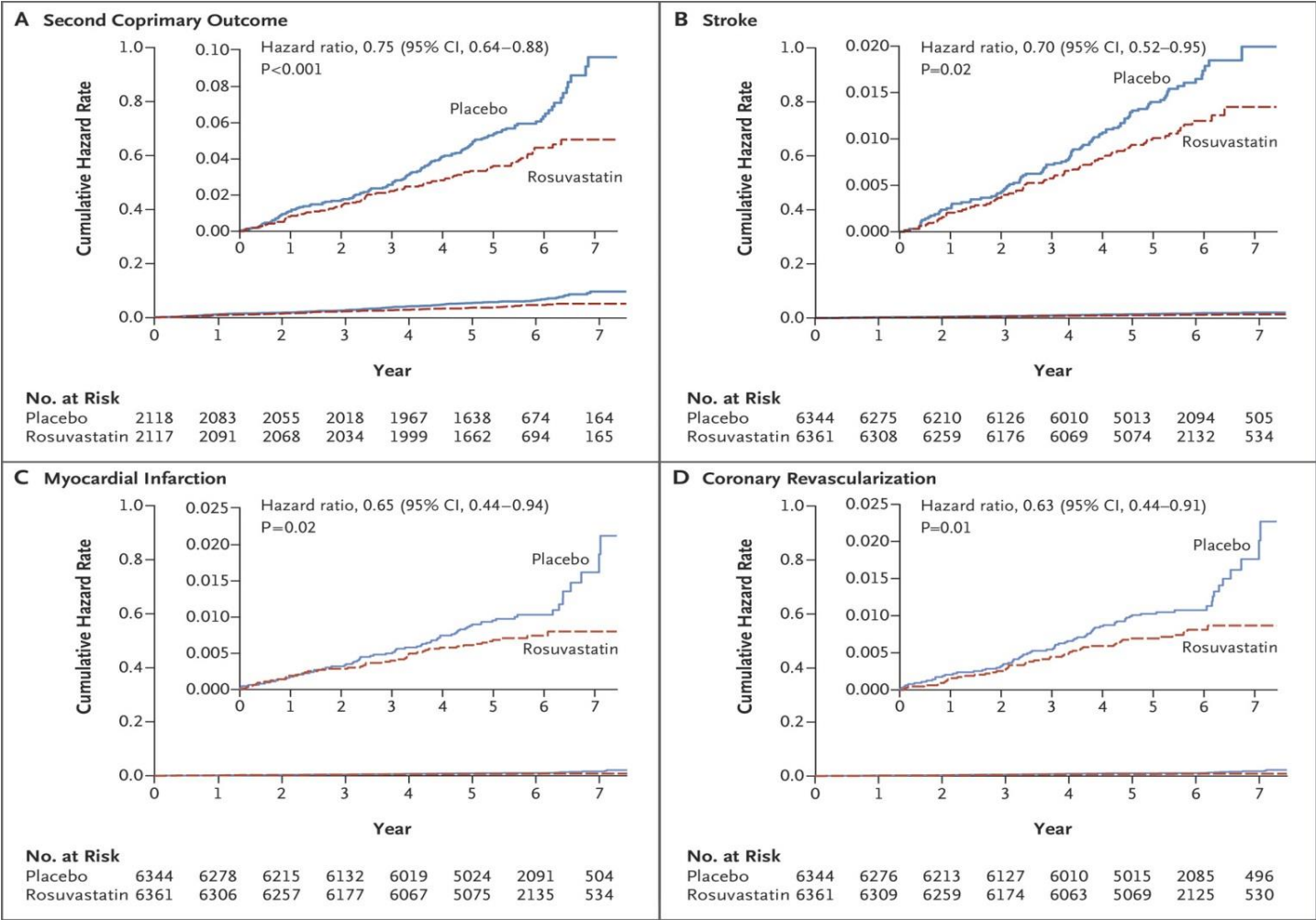
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng tiên phát

Thử nghiệm HOPE-3

- Mức LDL-C được duy trì thấp hơn (1.02 mmol/L) ở nhóm rosuvastatin.
- Kết cục tổng hợp ban đầu (tử vong do tim mạch, NMCT không tử vong, đột quỵ không tử vong) giảm rõ rệt ở nhóm statin (3.7% so với 4.8%; HR, 0.76; 95% CI, 0.64 - 0.91).

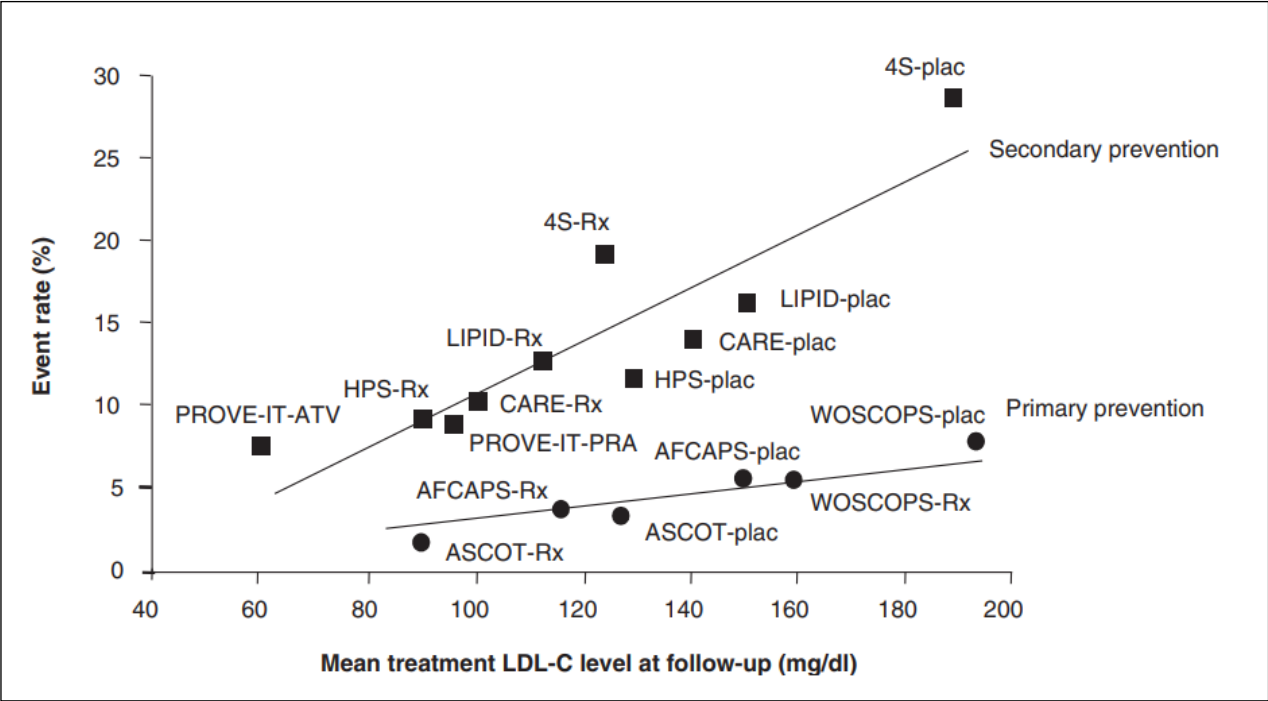


II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng tiên phát



- Giảm LDL-C bằng liệu pháp statin để dự phòng tiên phát rất có hiệu quả trong việc giảm các biến cố tim mạch (chủ yếu NMCT) trên một loạt các mức LDL-C cơ bản.
- Giảm nguy cơ tương đối tương tự điều trị statin trong dự phòng thứ phát nhưng giảm nguy cơ tuyệt đối thấp hơn.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng tiên phát

? Nguyên tắc sử dụng statin của ESC 2019 trong dự phòng tiên phát có gì mới so với 2016?

Hiểu được tầm quan trọng việc dự phòng bằng statin trên bệnh nhân lớn tuổi. Guideline ESC 2019 đưa statin với **mức khuyến cáo loại I** để dự phòng tiên phát biến cố tim mạch cho bệnh nhân từ **40-75 tuổi**.

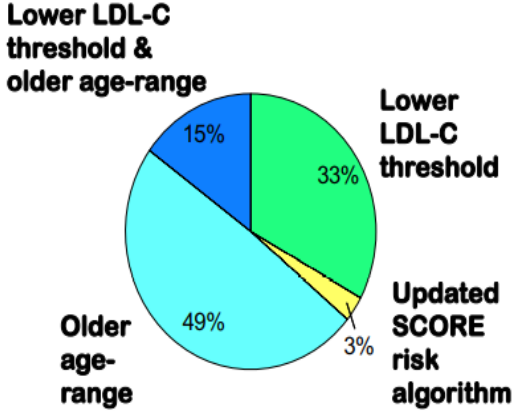
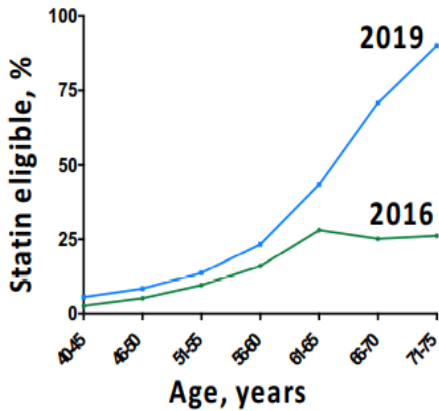
2019 versus 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)

**45,750 individuals aged 40-75 and free of ASCVD and statin use at baseline
3337 experienced ASCVD during 9.2 years follow-up**

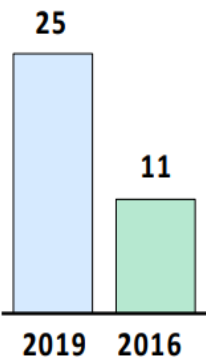
**Statin eligible individuals at baseline
15% for 2016 & 32% for 2019**

**If fully implemented:
high-intensity statin 10 yrs**

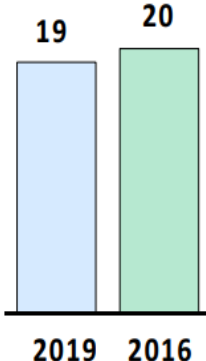
Increased statin eligibility due to



% prevented



NNT

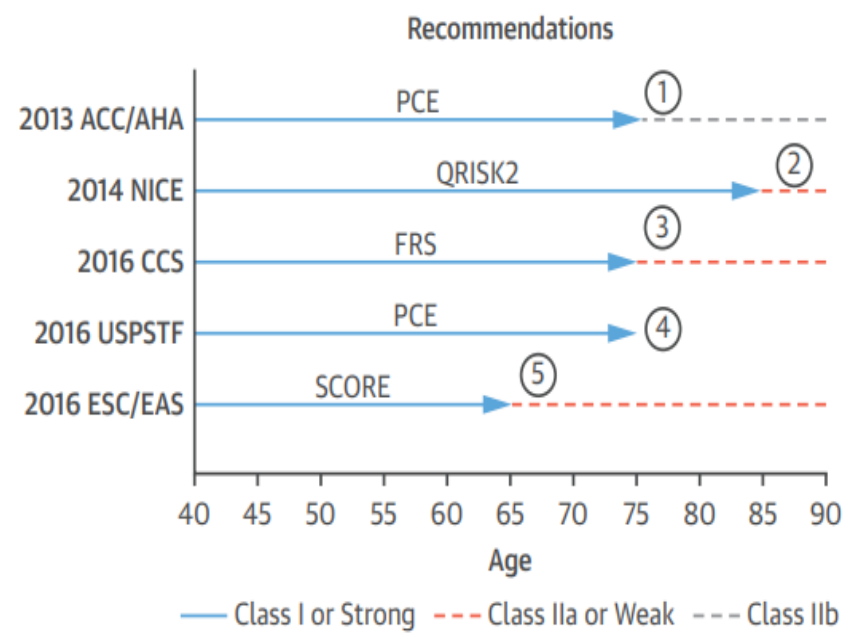


II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng tiên phát



- Guideline Recommendations in Elderly
- ① "Statin therapy may be considered in selected individuals" (age >75, Class IIb)
 - ② "For people 85 years or older consider atorvastatin 20 mg as statins may be of benefit in reducing the risk of non-fatal myocardial infarction"
 - ③ FRS is not well validated beyond age 75, and indications for statins are less well defined in this age group
 - ④ There is no recommendation for statins in people >75 years old
 - ⑤ SCORE is not applicable beyond age 65, but "statin therapy should be considered in older adults, particularly in the presence of hypertension, smoking, diabetes and dyslipidemia" (Class IIa)



There is less direct evidence of benefit among patients aged >75 years who do not already have evidence of occlusive vascular disease.

Chưa có nhiều bằng chứng đủ mạnh cho statin trong dự phòng tiên phát ở bệnh nhân > 75 tuổi không có nguy cơ tim mạch cao.

ESC 2019: Cân nhắc dự phòng tiên phát bằng statin ở BN > 75 tuổi có nguy cơ cao/rất cao (IIb-B)

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

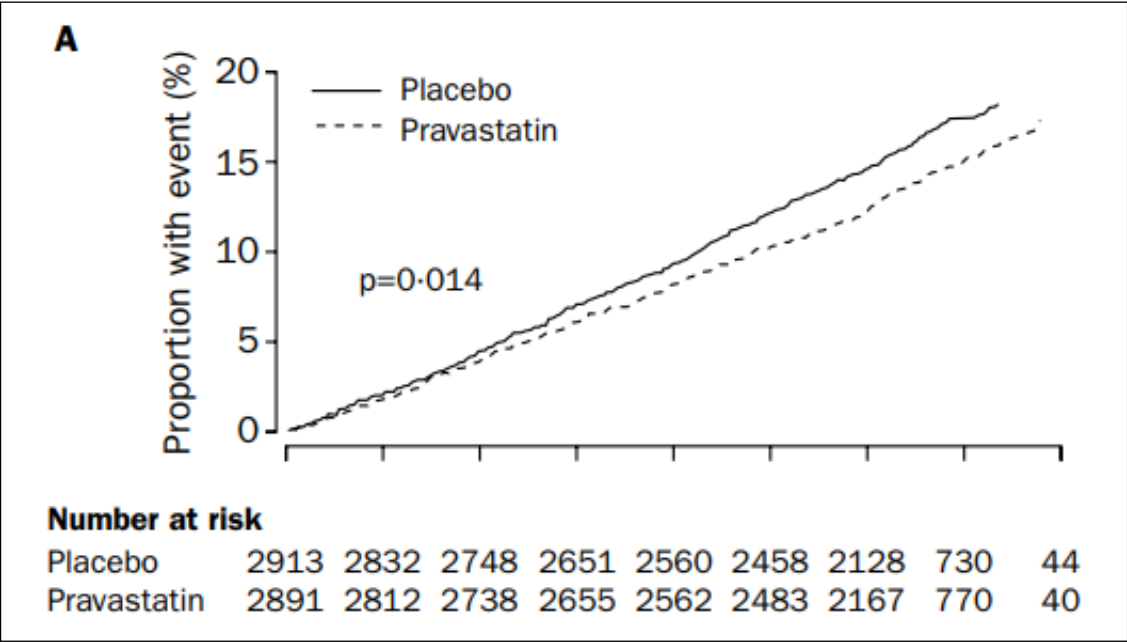
1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

Thử nghiệm PROSPER

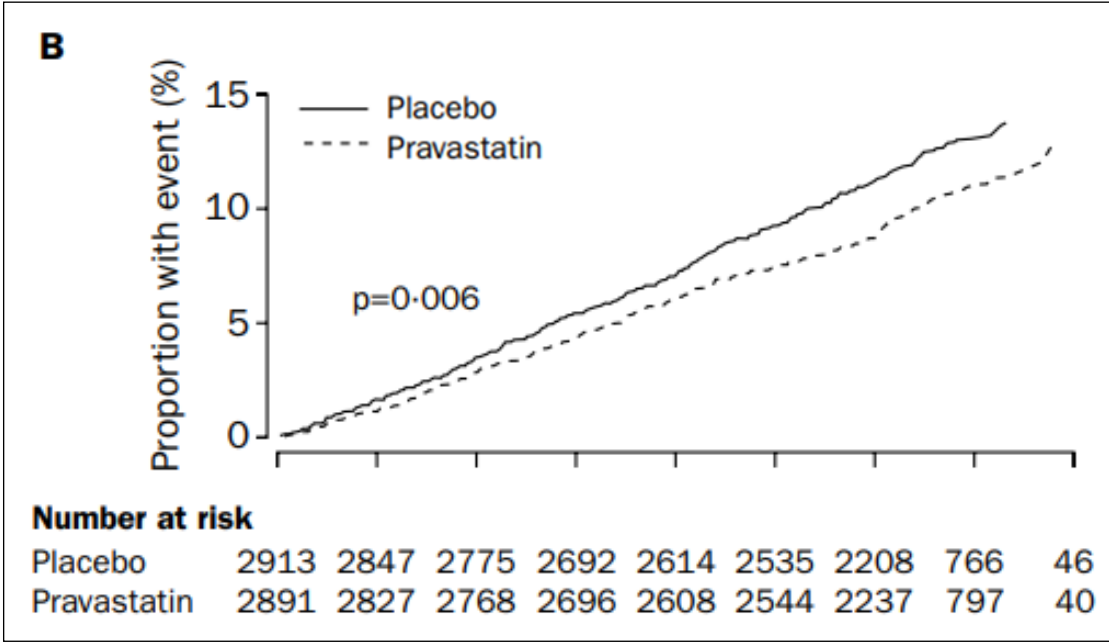
Primary endpoint:

Coronary heart disease death, non-fatal myocardial infarction, or fatal or non-fatal stroke



Secondary endpoint:

Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction



II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

Thử nghiệm PROSPER

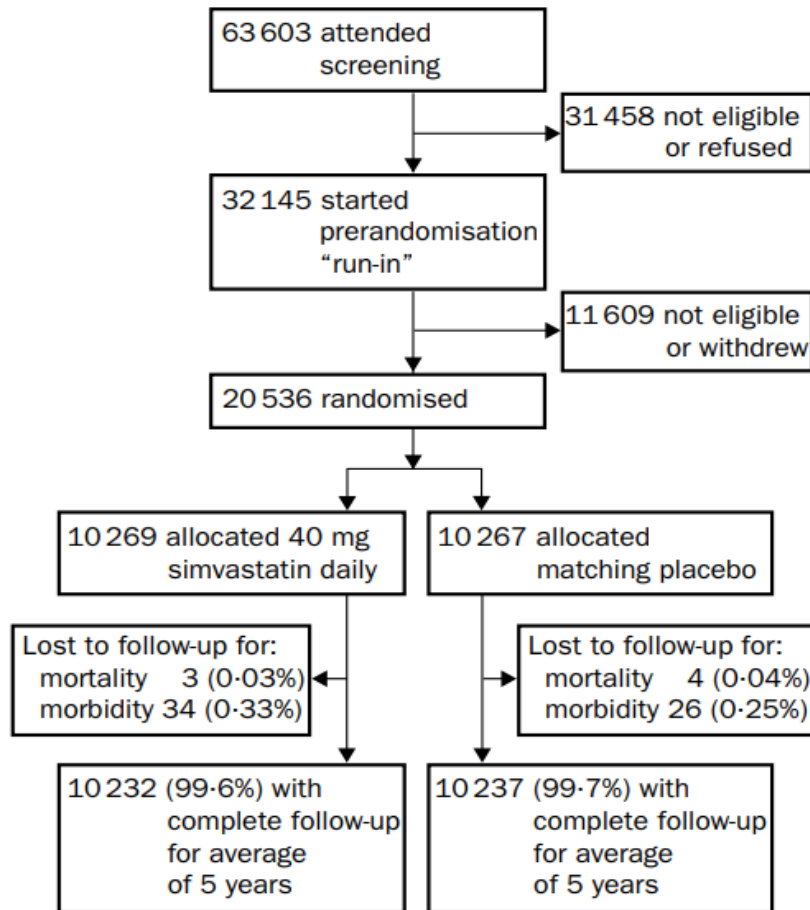
	Placebo (n, %) (n=2913)	Pravastatin (n, %) (n=2891)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Primary endpoint: Coronary heart disease death, non-fatal myocardial infarction, or fatal or non-fatal stroke	473 (16.2)	408 (14.1)	0.85 (0.74–0.97)	0.014
Secondary endpoints: Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	356 (12.2)	292 (10.1)	0.81 (0.69–0.94)	0.006
Fatal or non-fatal stroke	131 (4.5)	135 (4.7)	1.03 (0.81-1.31)	0.81

- Thử nghiệm RCT trên 5804 bệnh nhân 70-82 tuổi sử dụng pravastatin 40mg/ngày so vs giả dược.
- Pravastatin làm giảm **15%** nguy cơ tương đối tử vong do tim mạch, NMCT không tử vong, đột quỵ tử vong hoặc không tử vong (HR, 0.85; 95% CI, 0.74-0.97).

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát



🕒 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

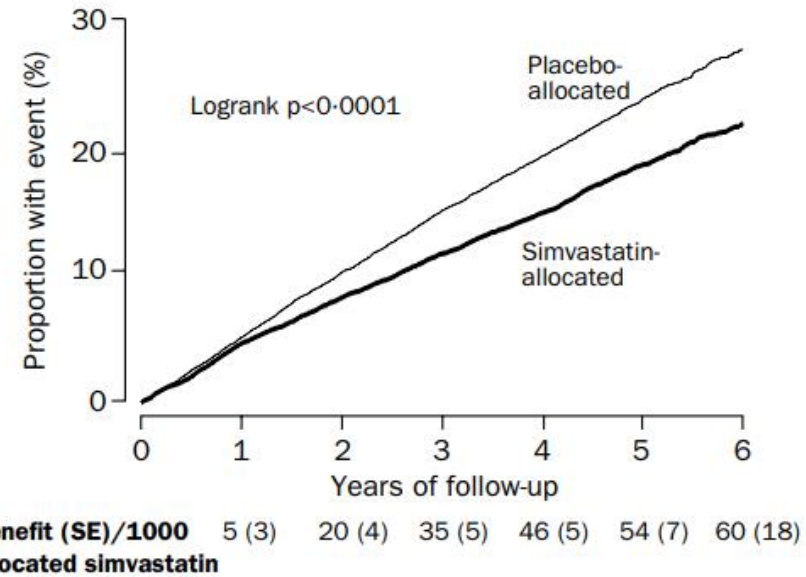


Figure: Life-table plot of effects of simvastatin allocation on percentages having major vascular events

Tỷ lệ biến cố mạch máu chính giảm rõ rệt ở nhóm sử dụng statin so với placebo qua các năm theo dõi ($p < 0.0001$)

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

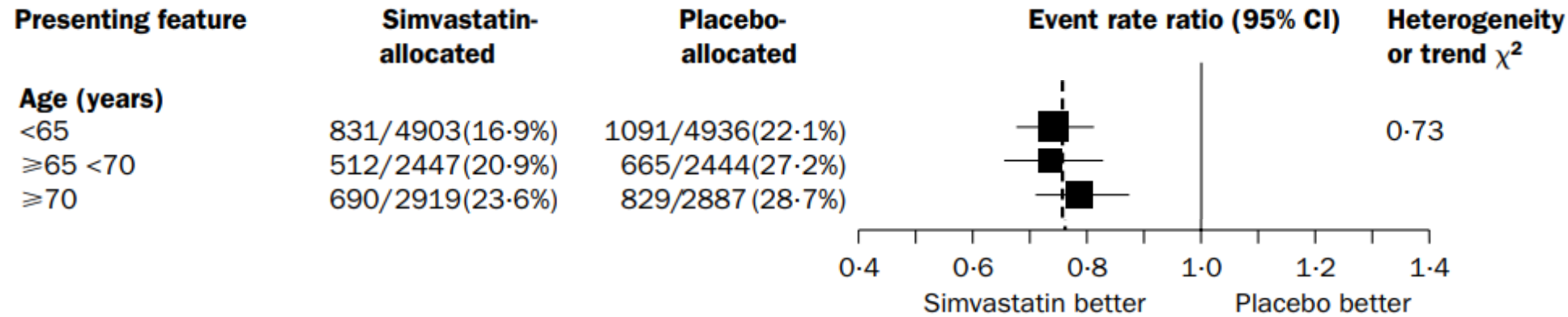


Figure: **Effects of simvastatin allocation on first major vascular event in different categories of participant**

Hiệu quả của simvastatin giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt đáng kể trong giảm các biến cố mạch máu chính.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

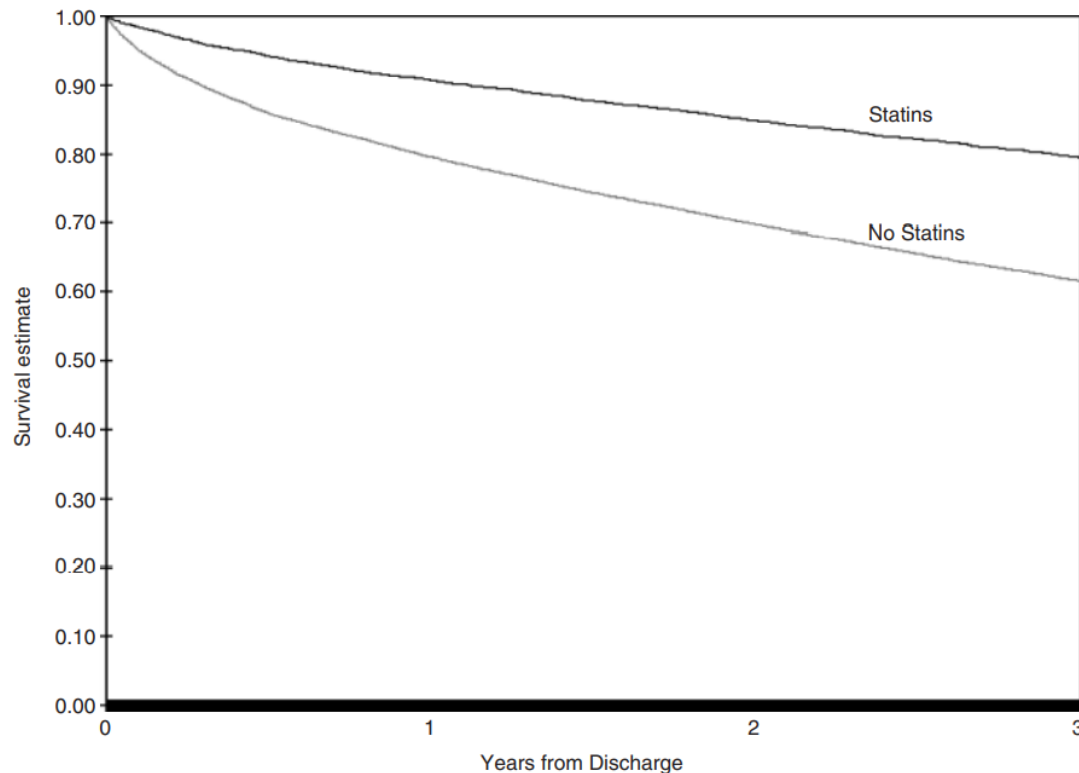


Figure 1. Unadjusted Kaplan-Meier estimates of 3-year survival in patients prescribed statins at discharge versus patients not prescribed statins at discharge

Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Older Persons with Acute Myocardial Infarction: Evidence for an Age-Statins Interaction

JoAnne Micale Foody, MD,^{*†§||¶} Saif S. Rathore, MPH,^{*} Deron Galusha, MS, MS,[‡] Frederick A. Masoudi, MD, MSPH,^{||***††} Edward P. Havranek, MD,^{||***‡‡} Martha J. Radford, MD,^{*‡} and Harlan M. Krumholz, MD^{*†‡||¶}

- Nghiên cứu quan sát trên 23013 bệnh nhân > 65 tuổi với chẩn đoán NMCT cấp khi xuất viện, phân 2 nhóm có/không kê đơn statin.
- Theo dõi trong 3 năm.
- Tiêu chí chính: Tử vong do mọi nguyên nhân.

Liệu pháp statin sau xuất viện cho thấy giảm tỷ lệ tử vong **11%** so với nhóm không được kê đơn statin (HR=0.89; 95% CI, 0.83–0.96; p = 0.002)

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Older Persons with Acute Myocardial Infarction: Evidence for an Age–Statin Interaction

JoAnne Micale Foody, MD,^{*†§¶} Saif S. Rathore, MPH,^{*} Deron Galusha, MS, MS,[‡]
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH,^{||***††} Edward P. Havranek, MD,^{||***‡‡}
Martha J. Radford, MD,^{*‡} and Harlan M. Krumholz, MD^{*†‡||¶}

Tỷ lệ tử vong thấp hơn được quan sát thấy ở nhóm tuổi < 80 (HR = 0.84, 95% CI, 0.76–0.92) nhưng chưa thấy sự khác biệt ở nhóm tuổi trên 80 (HR = 0.97, 95% CI, 0.87–1.09).

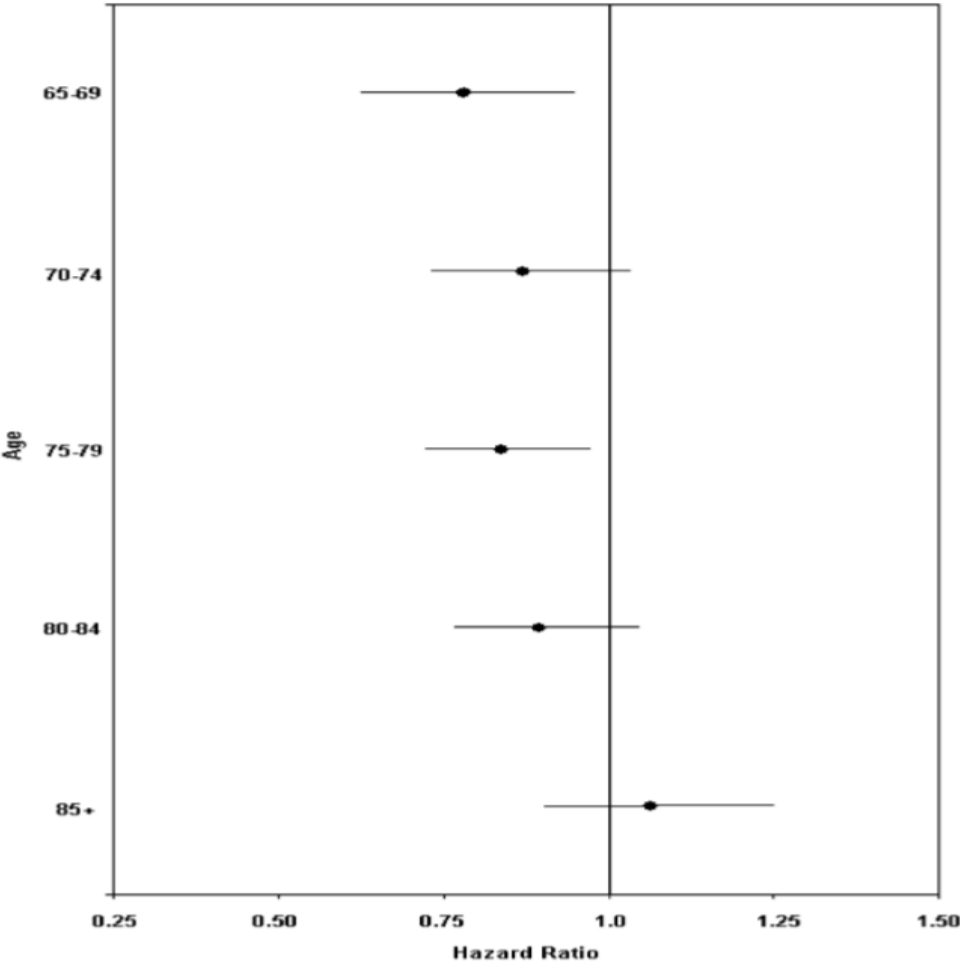


Figure 2. Adjusted hazard ratio (HR) of 3-year mortality for patients prescribed statins at discharges versus patients not prescribed statins at discharge by 5-year age increments.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

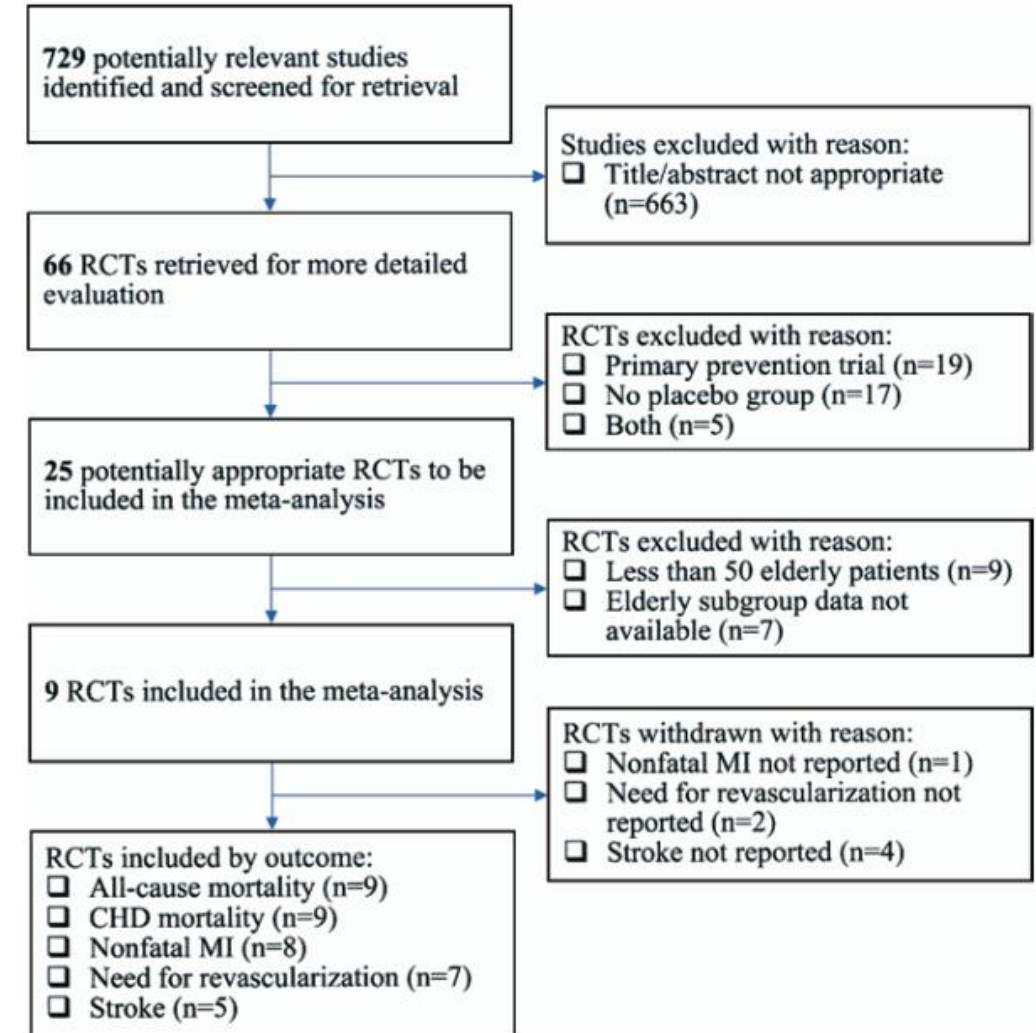
1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis

Jonathan Afilalo, MD,* Gustavo Duque, MD, PHD,*† Russell Steele, PHD,‡
J. Wouter Jukema, MD, PHD,§ Anton J. M. de Craen, PHD, Mark J.
Eisenberg, MD, MPH*¶
Montreal, Canada; and Leiden, the Netherlands

Phân tích tổng hợp 9 thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 19569 bệnh nhân với độ tuổi 65 – 82 tuổi.



II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

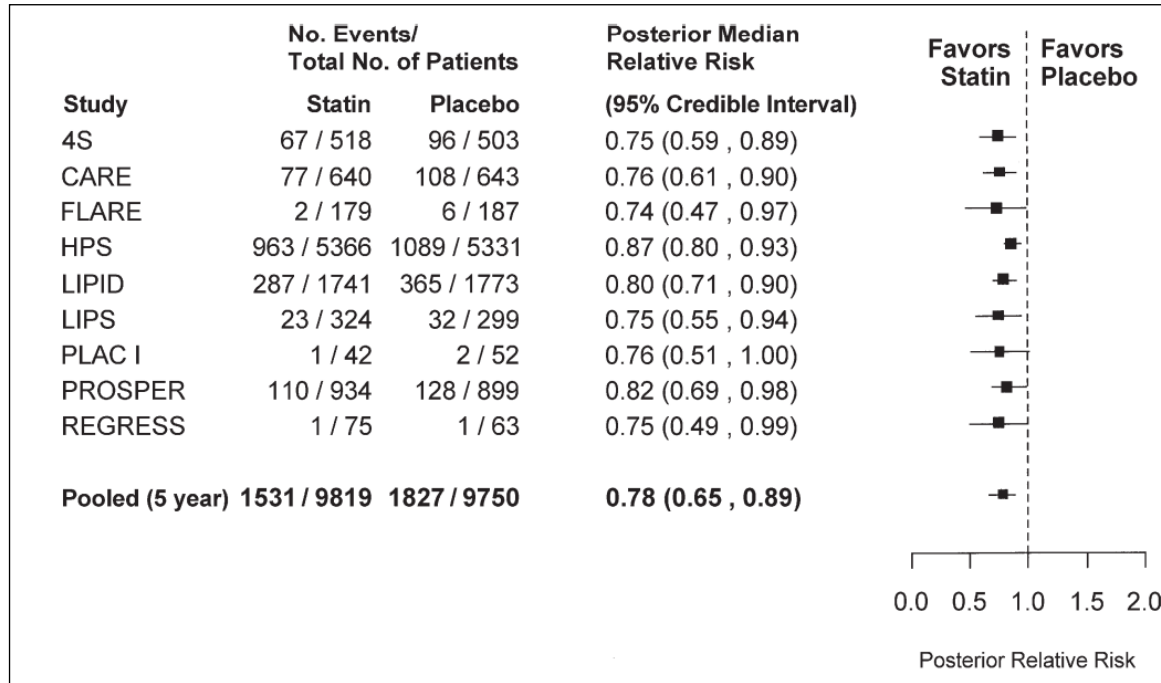


Figure 2: Bayesian Forest Plot for All-Cause Mortality

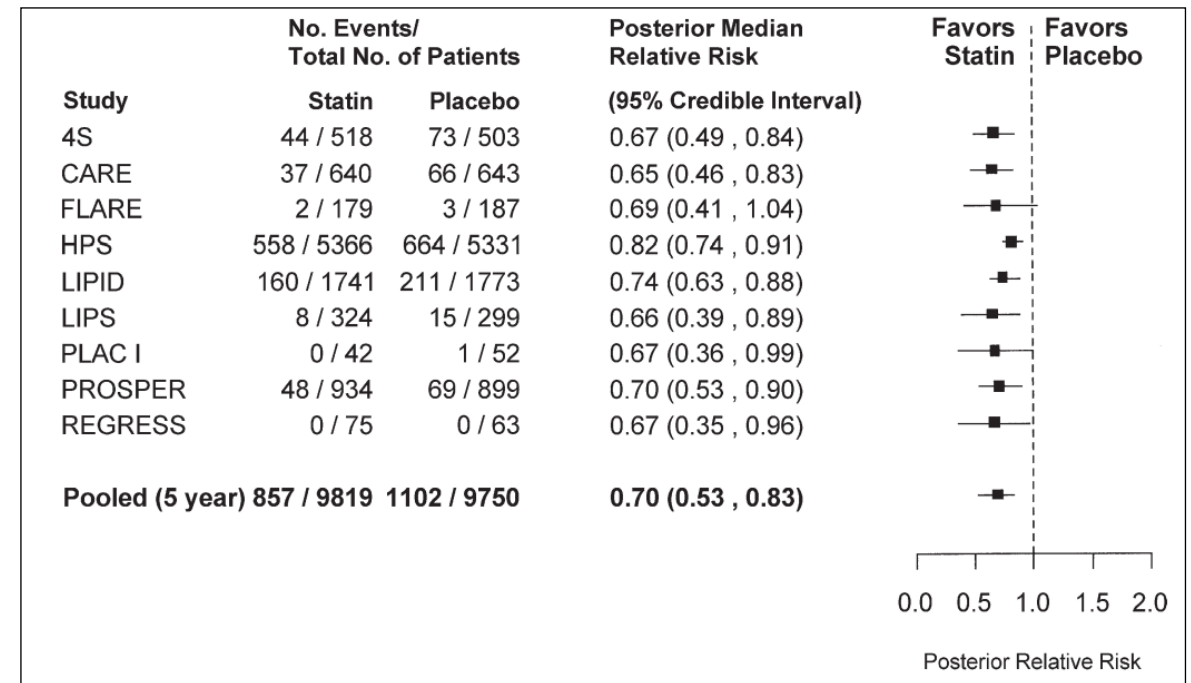


Figure 3: Bayesian Forest Plot for Coronary Heart Disease Mortality

Mức giảm nguy cơ tương đối tử vong do mọi nguyên nhân là **22%** trong 5 năm (RR=0.78, 95% CI, 0.65-0.89).
 Statin cho thấy giảm **30%** tỷ lệ tử vong do bệnh lý mạch vành (RR=0.70, 95%CI, 0.53-0.83).

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

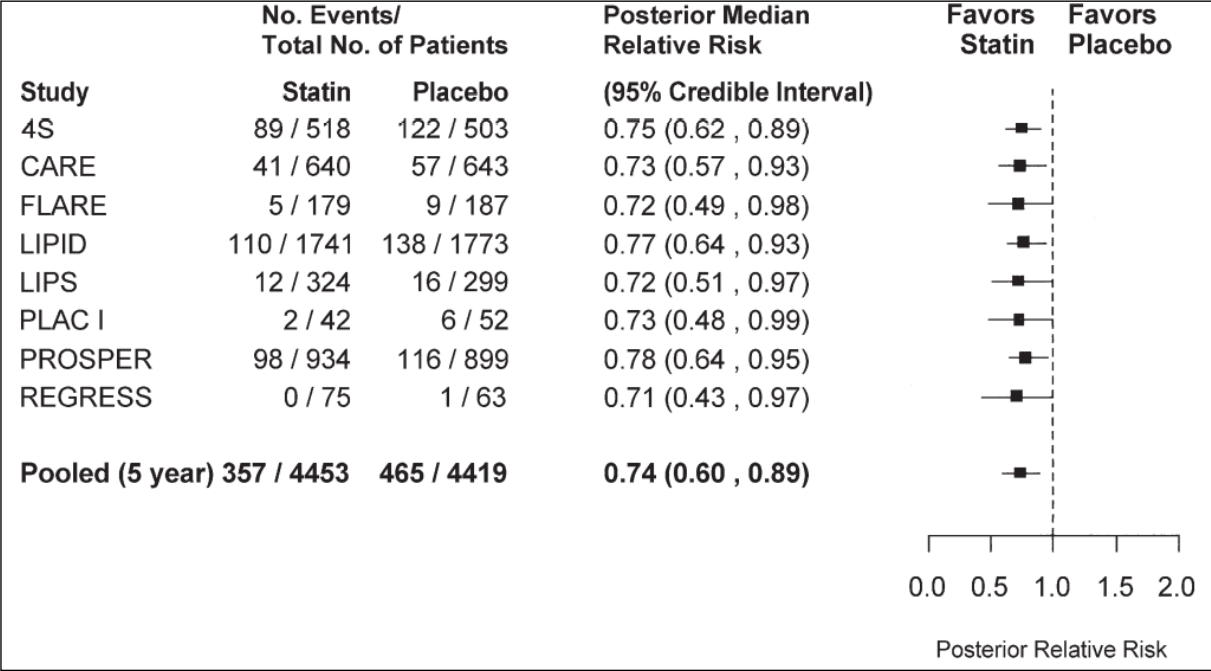


Figure 4: Bayesian Forest Plot for Nonfatal Myocardial Infarction

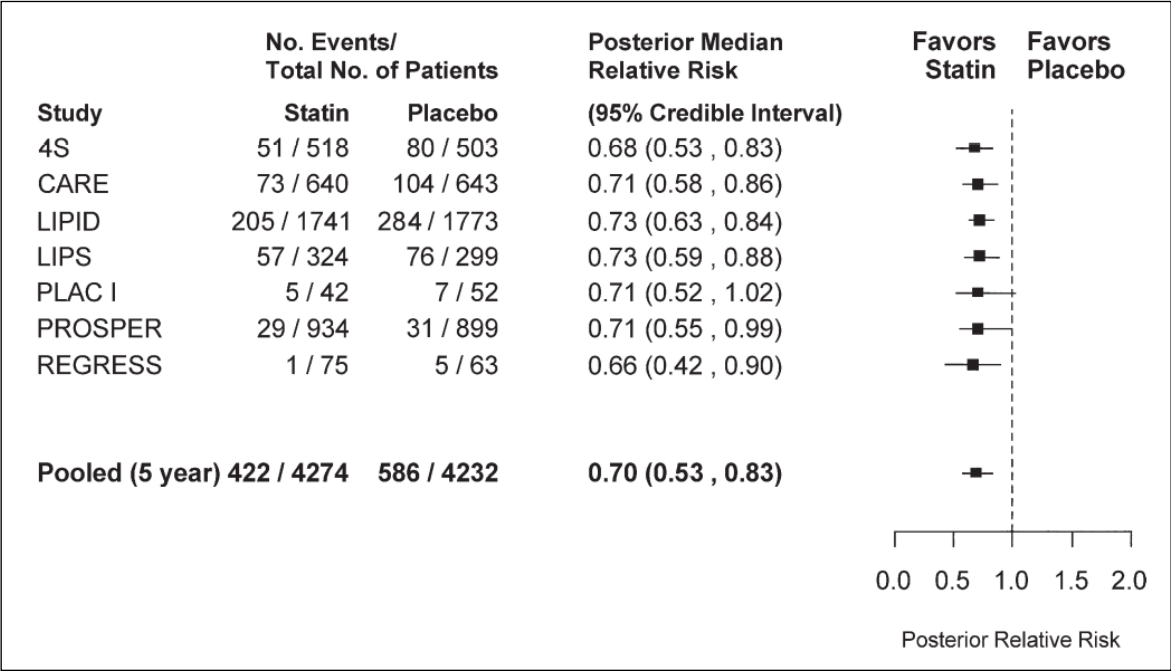


Figure 5: Bayesian Forest Plot for Revascularization

Statin làm giảm **26%** nhồi máu cơ tim không tử vong (RR=0.74, 95% CI, 0.60-0.97), giảm 30% tỷ lệ cần tái thông mạch vành (RR=0.70, 95% CI, 0.53-0.83).

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

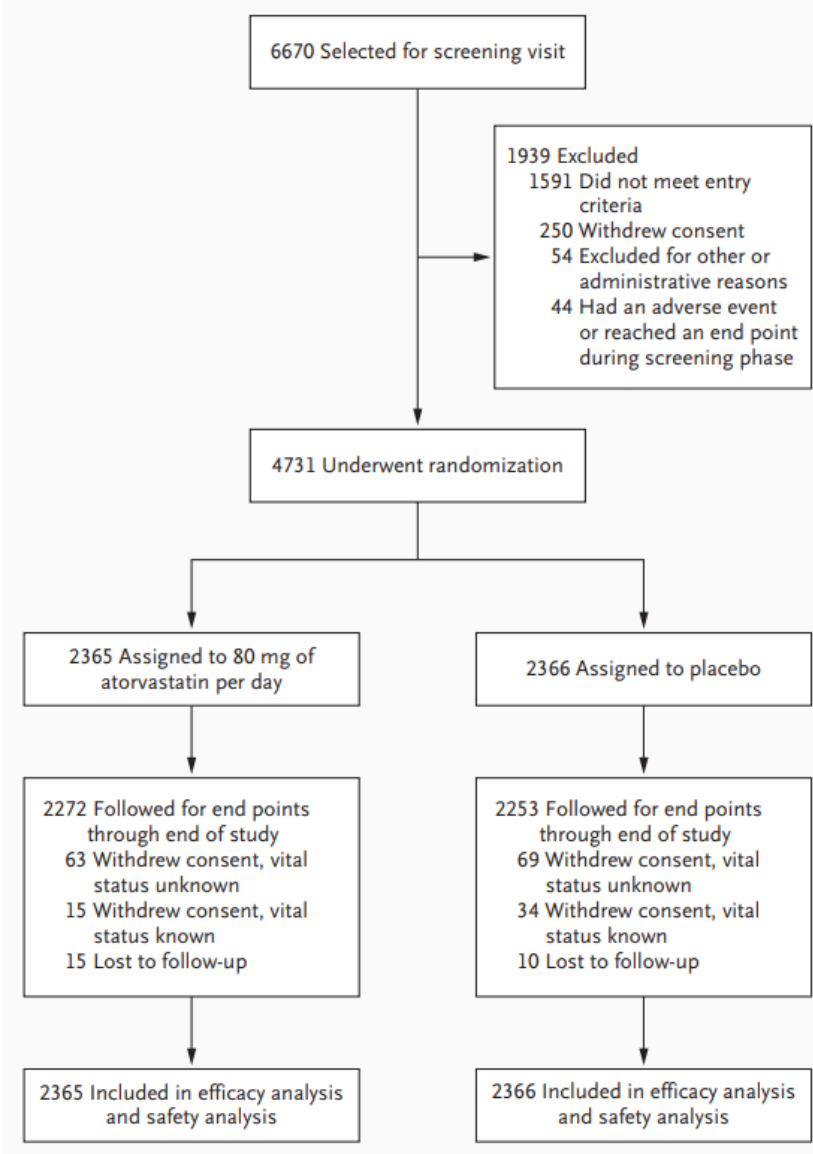
Dự phòng thứ phát

High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators*

METHODS

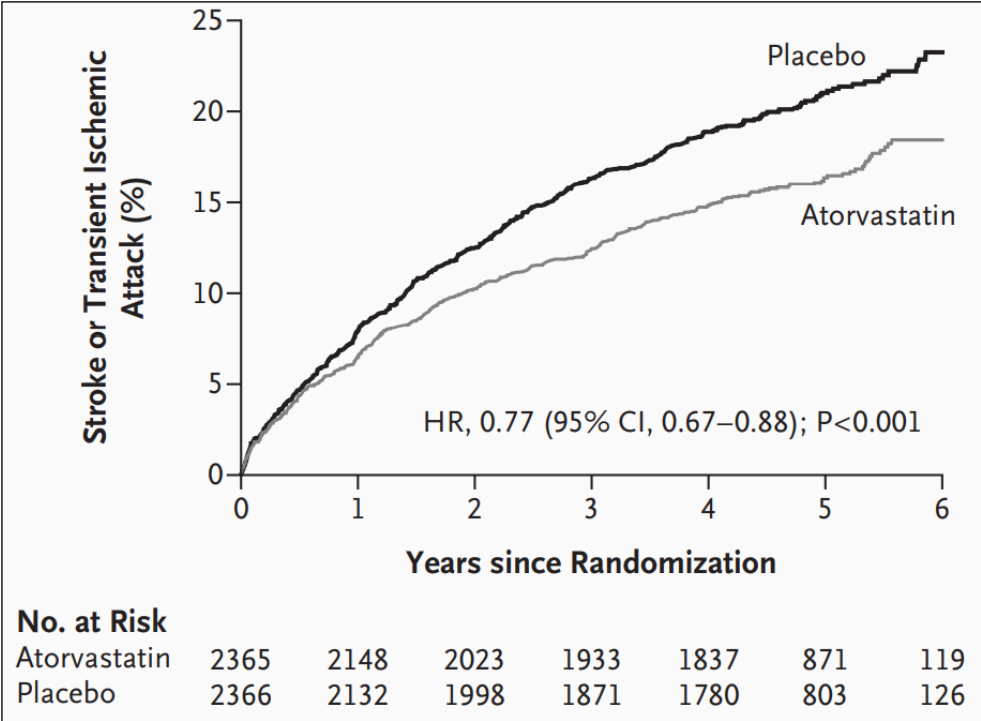
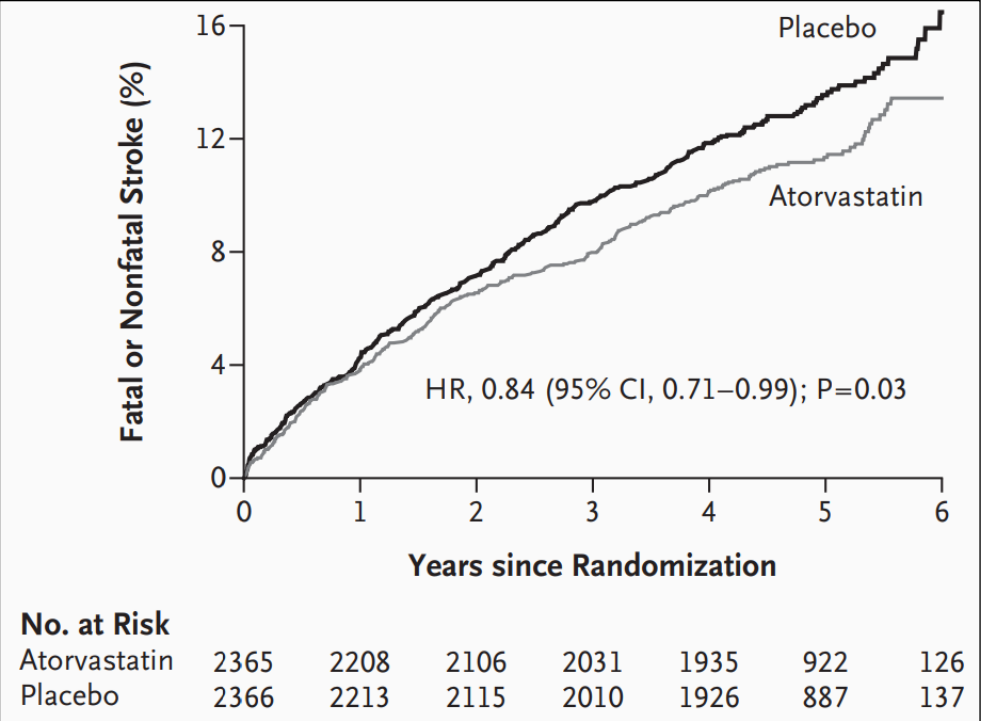
We randomly assigned 4731 patients who had had a stroke or TIA within one to six months before study entry, had low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels of 100 to 190 mg per deciliter (2.6 to 4.9 mmol per liter), and had no known coronary heart disease to double-blind treatment with 80 mg of atorvastatin per day or placebo. The primary end point was a first nonfatal or fatal stroke.



II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát

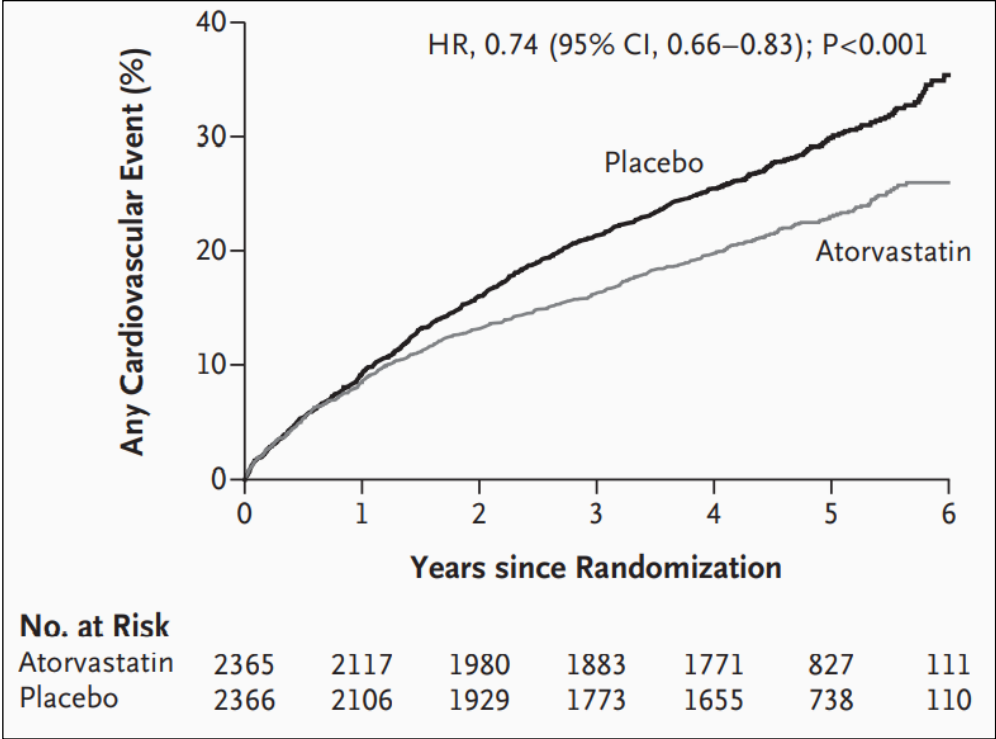
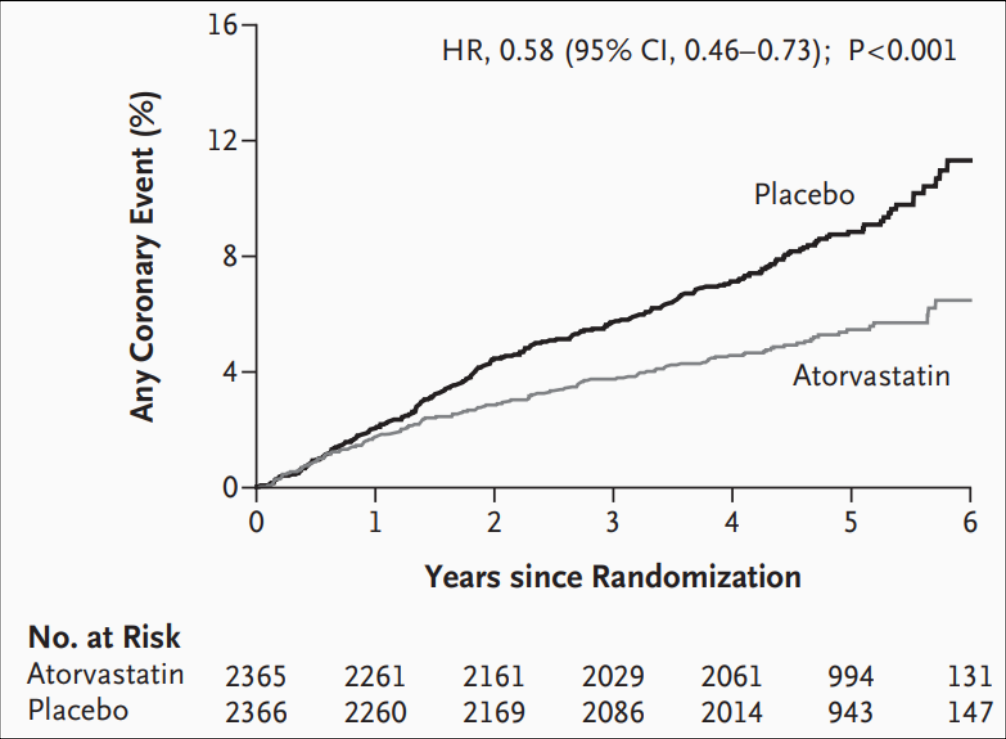


Atorvastatin 80mg/ngày cho thấy giảm có ý nghĩa tỷ lệ đột quỵ tử vong/không tử vong (HR=0.84, 95% CI, 0.71-0.99), giảm tỷ lệ đột quỵ và cơn thiếu máu não thoáng qua (HR=0.77, 95% CI, 0.67-0.88).

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát



Giảm đáng kể tỷ lệ các biến cố mạch vành và biến cố tim mạch ở nhóm sử dụng Atorvastatin.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát



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

Khuyến cáo hạ lipid máu trong dự phòng biến cố ASCVD ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não trước đó

Khuyến cáo	Class	Level
Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ nhồi máu não hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua có nguy cơ biến cố tim mạch rất cao, đặc biệt là nguy cơ nhồi máu não tái phát, vì vậy khuyến cáo điều trị hạ LDL-C tích cực trên nhóm bệnh nhân này.	I	A

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Dự phòng thứ phát



Trên tất cả bệnh nhân có bệnh tim mạch với bất kể mức LDL-C ban đầu, hầu hết các phương pháp điều trị làm giảm LDL-C (bao gồm statin) đều giúp giảm nguy cơ NMCT và thiếu máu cục bộ cơ tim.



Statin đã được chứng minh lợi ích giảm tỷ lệ tử vong, giảm các biến cố tim mạch trong dự phòng thứ phát.



Statin đã được chứng minh trong giảm nguy cơ đột quỵ tái phát ở những bệnh nhân tiền sử đột quỵ nhồi máu não hay TIA. Khuyến cáo điều trị hạ LDL-C tích cực trên nhóm bệnh nhân này.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



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

Khuyến cáo điều trị rối loạn lipid máu ở người cao tuổi

Khuyến cáo	Class	Level
Điều trị bằng statin được khuyến cáo cho những bệnh nhân cao tuổi mắc ASCVD tương tự những bệnh nhân trẻ tuổi.	I	A
Điều trị bằng statin được khuyến cáo để dự phòng tiên phát, theo mức độ rủi ro, ở người lớn tuổi ≤ 75 tuổi.	I	A
Bắt đầu điều trị bằng statin để dự phòng tiên phát ở người > 75 tuổi có thể được xem xét, nếu có nguy cơ cao hoặc rất cao.	IIb	B
Khuyến cáo rằng statin được bắt đầu với liều thấp nếu có suy thận đáng kể và / hoặc có khả năng dùng thuốc tương tác và sau đó hiệu chỉnh liều để đạt được mục tiêu điều trị LDL-C.	I	C

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b		Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A



Chiến lược can thiệp điều trị rối loạn lipid máu dựa vào NCTM và mức LDL-C ban đầu trong dự phòng tiên phát và thứ phát.

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

? LDL-C mục tiêu?

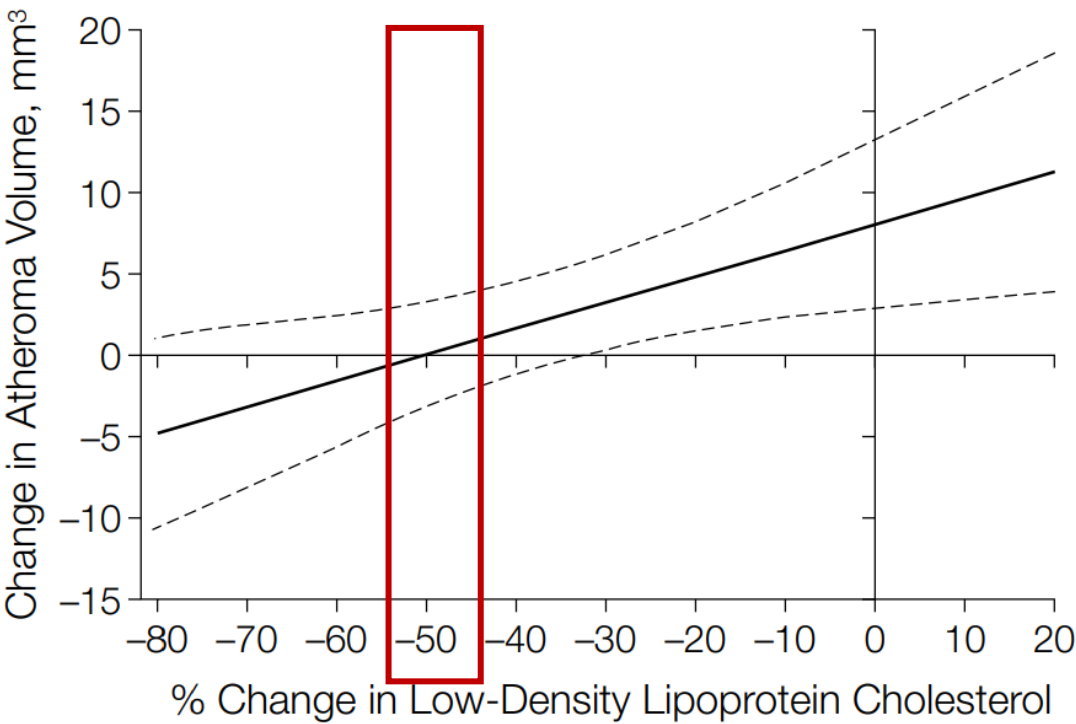


Mục tiêu LDL-C ở người cao tuổi là bao nhiêu?
Có phải càng thấp càng tốt không?

Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial

Steven E Nissen¹, E Murat Tuzcu, Paul Schoenhagen, B Greg Brown, Peter Ganz, Robert A Vogel, Tim Crowe, Gail Howard, Christopher J Cooper, Bruce Brodie, Cindy L Grines, Anthony N DeMaria, REVERSAL Investigators

✓ Mảng xơ vữa thoái triển khi giảm LDL-C **trên 50%** so với mức nền.
⇒ Giảm nguy cơ nứt vỡ.
⇒ Giảm các biến cố tim mạch.



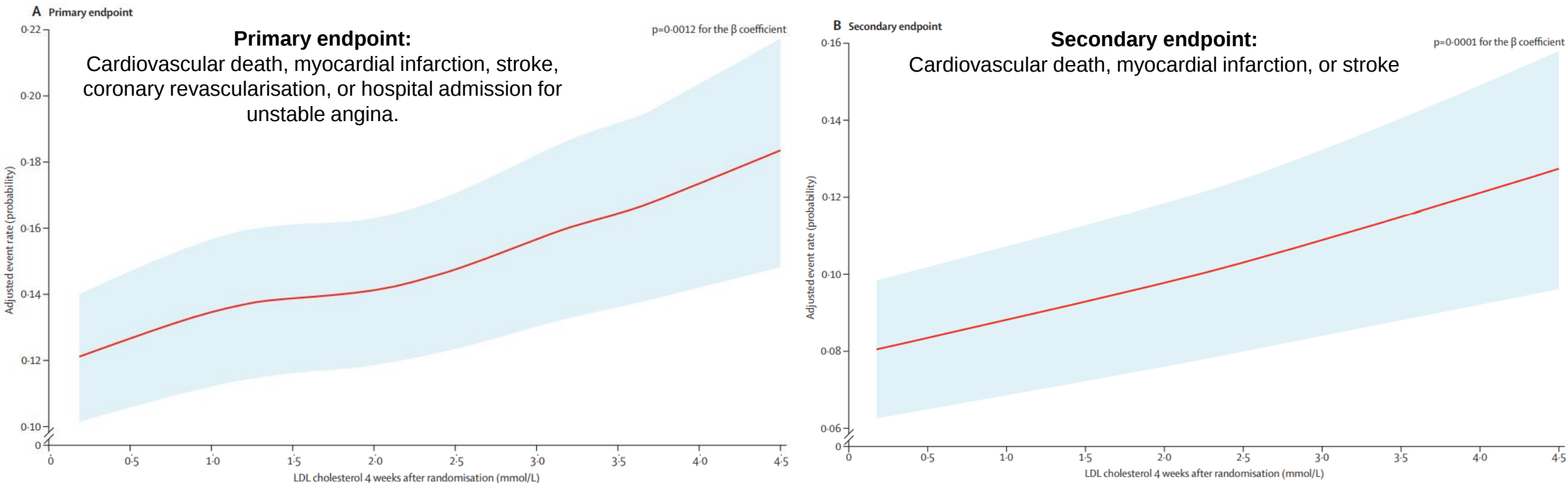
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

? LDL-C mục tiêu?

Thử nghiệm FOURIER



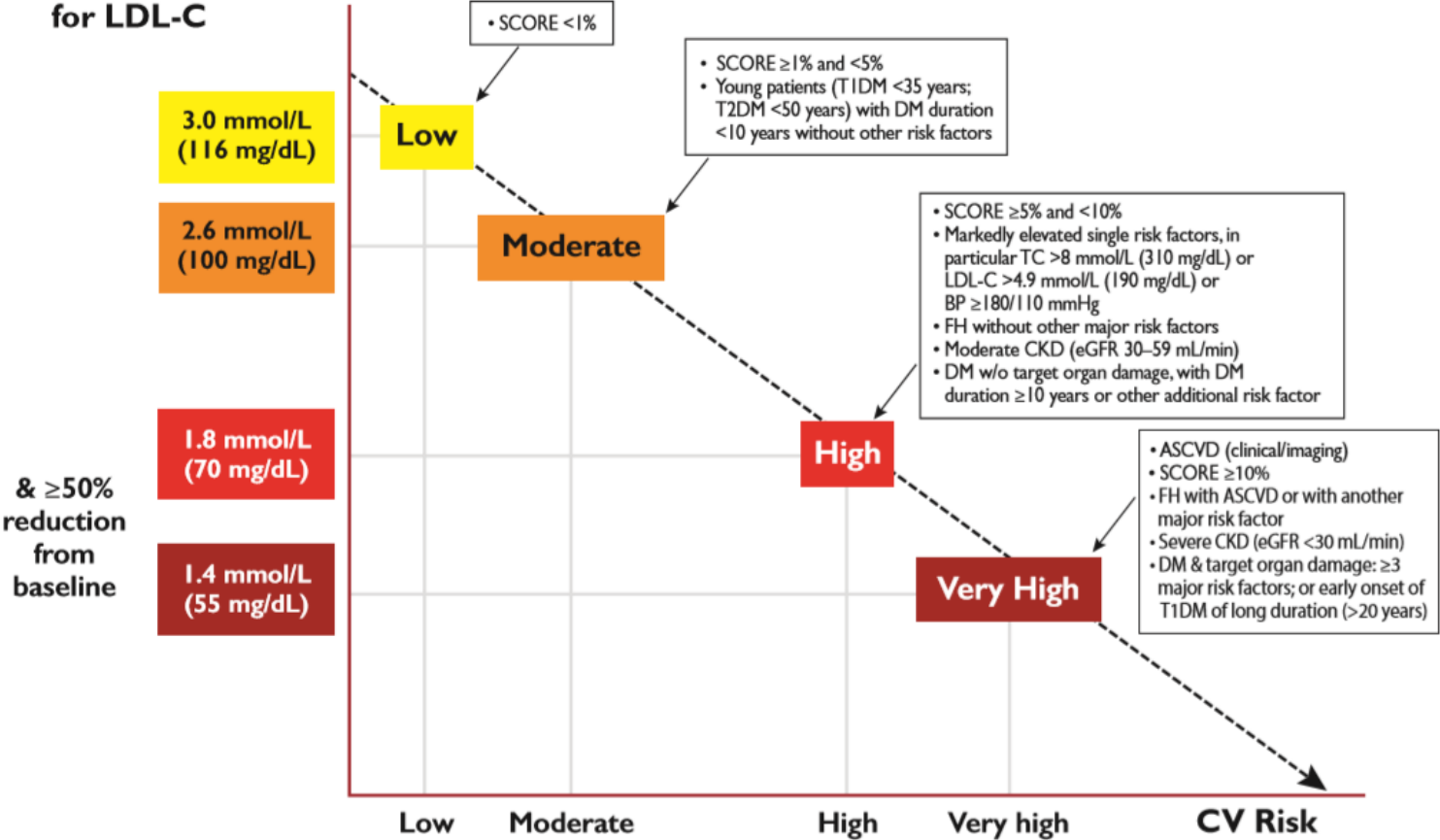
✓ LDL-C càng thấp, tỷ lệ xuất hiện các biến cố càng giảm.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

1. CHỈ ĐỊNH STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

? LDL-C mục tiêu?

B Treatment goal for LDL-C



Điều trị statin ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi nên xem xét dựa vào phân tầng nguy cơ cũng như mức LDL ban đầu, tình trạng bệnh lý nền của mỗi cá nhân và nguy cơ tương tác thuốc. Từ đó đưa ra LDL-C mục tiêu phù hợp.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN



II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN

Nhóm bệnh nhân hưởng lợi từ statin



2018 AHA/ACC Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol

Treatment Group	Recommendation	Level of Evidence
Clinical ASCVD	High-intensity statin if ≤ 75 years. Moderate- to high-intensity statin if > 75 years.	Strong (A), Class I Moderate (B), Class <u>Ia</u>
LDL-C ≥ 190 mg/dL Age 20-75 years	High-intensity statin.	Moderate (B), Class I
Diabetes Age 40-75 years, LDL 70-189 mg/dL	Moderate-intensity. Consider high-intensity in patients who have multiple ASCVD risk factors.	Strong (A), Class I Moderate (B), Class <u>Ia</u>
Primary prevention Age 40-75 years, LDL 70-189 mg/dL, and estimated ASCVD 10-year risk $\geq 7.5\%$	Risk discussion if 10-year ASCVD risk is $\geq 7.5\%$ to $< 20\%$. If decision is made for statin therapy, moderate-intensity is recommended If 10-year ASCVD risk is $\geq 20\%$, high-intensity statin should be initiated.	Strong (A), Class I Strong (A), Class I

Sau khi cân nhắc dùng thuốc, cường độ liều statin được lựa chọn tùy thuộc vào nhóm bệnh nhân hưởng lợi từ việc dùng statin và LDL-C mục tiêu.

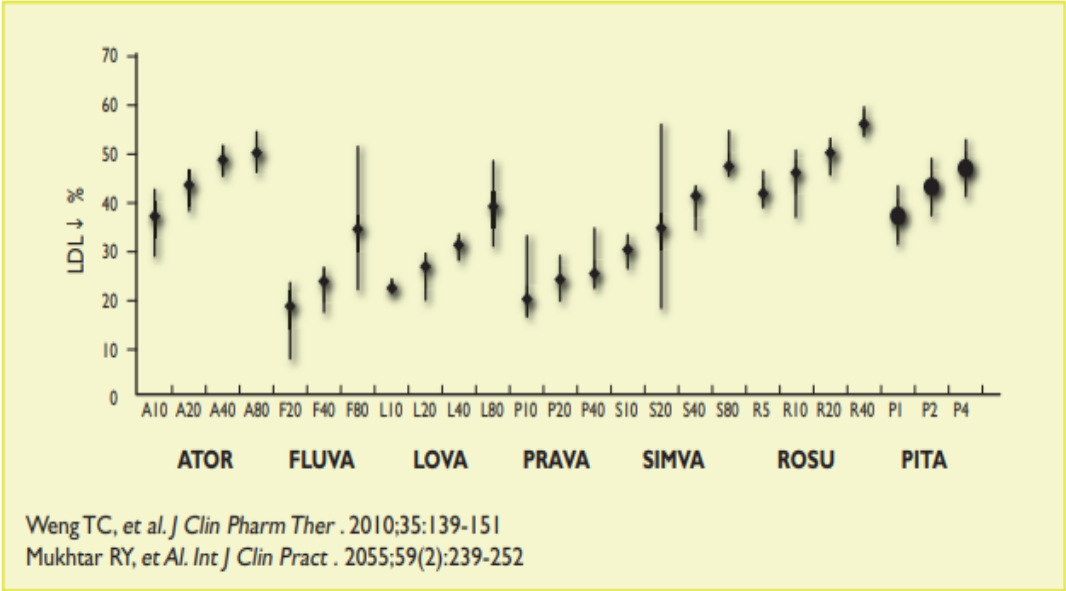
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN

Cường độ statin

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL on average by $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL on average by approximately 30-49%	Daily dose lowers LDL 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 Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

Giảm LDL-C của các statin theo liều



Mức độ giảm LDL-C của các statin

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN

Tính ưa nước của statin

Statin ưa nước sẽ hạn chế liên kết mô
→ lựa chọn nếu có tác dụng phụ liên quan cơ

Thời gian bán hủy

- Statin có $t_{1/2}$ ngắn → dùng buổi tối
- Statin có $t_{1/2}$ dài sử dụng bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

Hydrophilic	Lipophilic
Rosuvastatin Pravastatin Fluvastatin Pitavastatin (slightly hydrophilic)	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin

Short Half-Life	Long Half-Life
Dose in the evening to maximize effect: • Lovastatin • Simvastatin • Fluvastatin	Can be dosed any time of day: • Atorvastatin • Rosuvastatin • Pitavastatin

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN

Tương tác thuốc

Các thuốc tương tác với statin qua CYP3A4 làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân

Anti-infective agents	Calcium antagonists	Other
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporin
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycin		Ranolazine
Clarithromycin		Grapefruit juice
Telithromycin		Nefazodone
HIV protease inhibitors		Gemfibrozil

Đa số các statin chuyển hóa qua gan thông qua enzym CYP450 (trừ Pravastatin không qua CYP450, Rosuvastatin và Pitavastatin ít chuyển hóa).

Tương tác mạnh với Macrolid
Việc phối hợp clarithromycin hoặc erythromycin với simvastatin hoặc atorvastatin làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và hội chứng tiêu cơ vân cấp do statin
→ Cân nhắc việc dừng statin tạm thời hoặc lựa chọn kháng sinh khác.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

2. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN STATIN

Chức năng thận

- Atorvastatin và fluvastatin ít bài tiết qua nước tiểu, có thể là lựa chọn tốt nhất ở những người bị suy giảm chức năng thận.
- Atorvastatin không cần chỉnh liều ở BN suy thận.
- Fluvastatin chưa được nghiên cứu ở liều lớn hơn 40mg ở BN suy thận nặng, thận trọng dùng ở đối tượng này ở liều cao hơn.

Urinary Excretion (%)
Atorvastatin: 2
Fluvastatin XL: 5
Lovastatin: 10
Rosuvastatin: 10
Simvastatin: 13
Pravastatin: 20

Tuân thủ của bệnh nhân và dung nạp statin

Liệu pháp statin cần thời gian điều trị lâu dài do đó chọn thuốc cũng cần cân nhắc về vấn đề kinh tế, sự tuân thủ của bệnh nhân là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân mắc bệnh thận mạn

- ❑ Ở BN CKD, những statin thải trừ qua đường tiểu có thể gây độc toàn thân, mức độ tùy thuộc vào giai đoạn tiến triển của bệnh.
 - BN CKD giai đoạn 1-2: dung nạp tốt với statin liều trung bình.
 - BN CKD giai đoạn 3-5: cần xem xét và hiệu chỉnh liều cho phù hợp.
 - BN CKD giai đoạn cuối: liệu pháp **hạ lipid máu ít quan trọng** vì khoảng 60% trường tử vong do loạn nhịp tim và đột tử.^[1]
- ❑ Bệnh nhân ghép thận:
 - **Statin** được khuyến cáo là **liệu pháp đầu tay hạ lipid máu** ở nhóm BN này.
 - Nên khởi đầu ở liều thấp sau đó hiệu chỉnh liều cho phù hợp, xem xét tương tác thuốc giữa statin và thuốc ỨCMD.

Agent	Major Clearance Pathway	Dose Adjustment in Mild-Moderate CKD	Use in ESRD	Use After Transplantation
Atorvastatin	Mainly hepatic	None needed	Can be used	Avoid with cyclosporine
Fluvastatin	Mainly hepatic	None needed	Not studied at doses >40 mg/d	Do not exceed 20 mg/d with cyclosporine†
Lovastatin	Mainly hepatic	Maximum dose 20 mg/d if eGFR <30 mL/min	Not discussed in PI	Avoid with cyclosporine
Pitavastatin	Both hepatic and renal	Maximum dose 2 mg/d	Maximum dose 2 mg/d	Contraindicated with cyclosporine
Pravastatin	Both hepatic and renal	None specified	Maximum dose 20 mg/d	Maximum dose 20 mg/d with cyclosporine
Rosuvastatin	Both hepatic and renal	None specified	Maximum dose 10 mg/d	Maximum dose 5 mg/d with cyclosporine
Simvastatin	Mainly hepatic	None specified	Use caution, start at 5 mg/d	Contraindicated with cyclosporine

CKD indicates chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; and PI, prescribing information.

Atorvastatin hoặc fluvastatin được khuyến cáo sử dụng vì không cần hiệu chỉnh liều theo mức lọc cầu thận.

[1] Jick H, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-1631.
 [2] Newman CB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81.

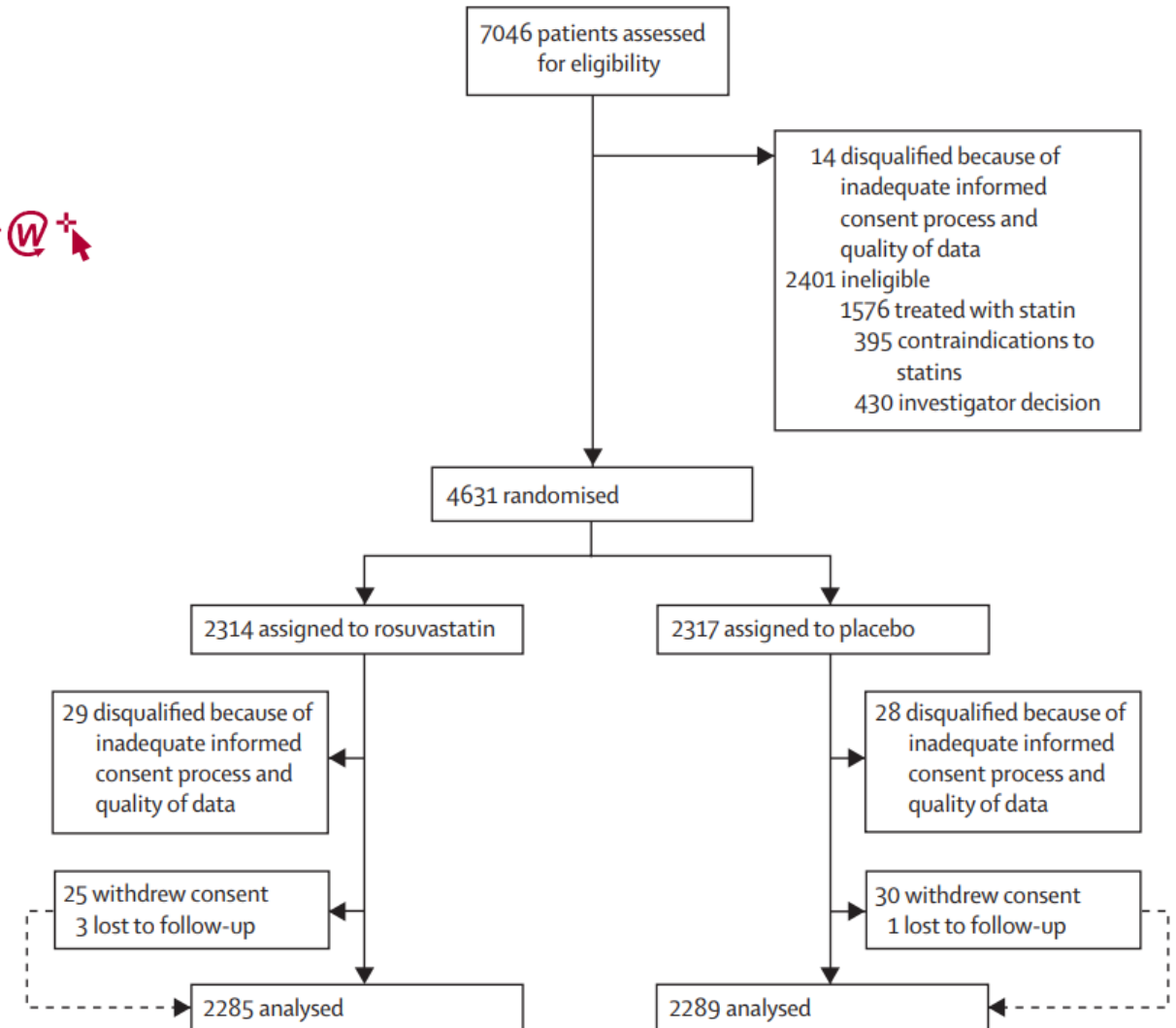
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân suy tim

Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

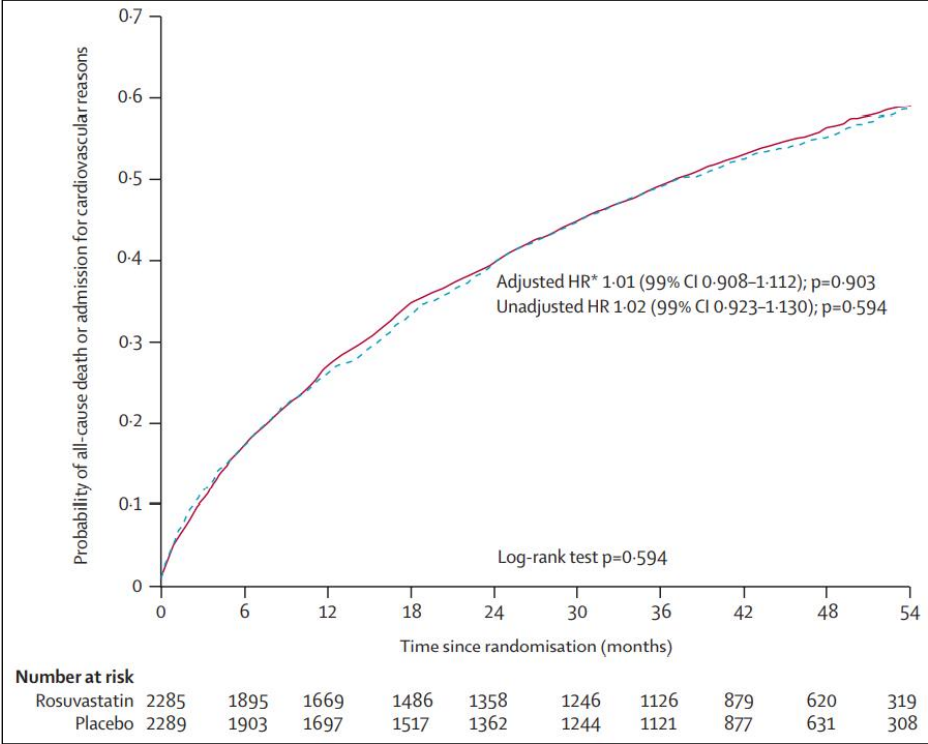
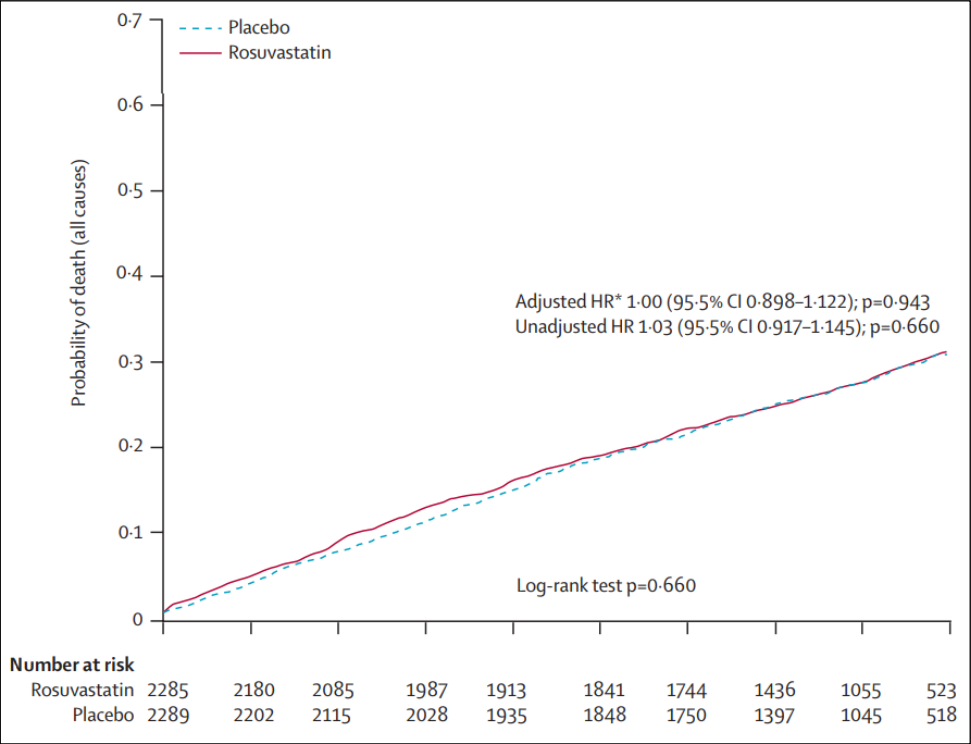
Methods: We undertook a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in 326 cardiology and 31 internal medicine centres in Italy. We enrolled patients aged 18 years or older with chronic heart failure of New York Heart Association class II–IV, irrespective of cause and left ventricular ejection fraction, and randomly assigned them to rosuvastatin 10 mg daily (n=2285) or placebo (n=2289) by a concealed, computerised telephone randomisation system. Patients were followed up for a median of 3.9 years (IQR 3.0–4.4). Primary endpoints were time to death, and time to death or admission to hospital for cardiovascular reasons. Analysis was by intention to treat.



II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân suy tim



Rosuvastatin không mang lại lợi ích trong giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn tính.

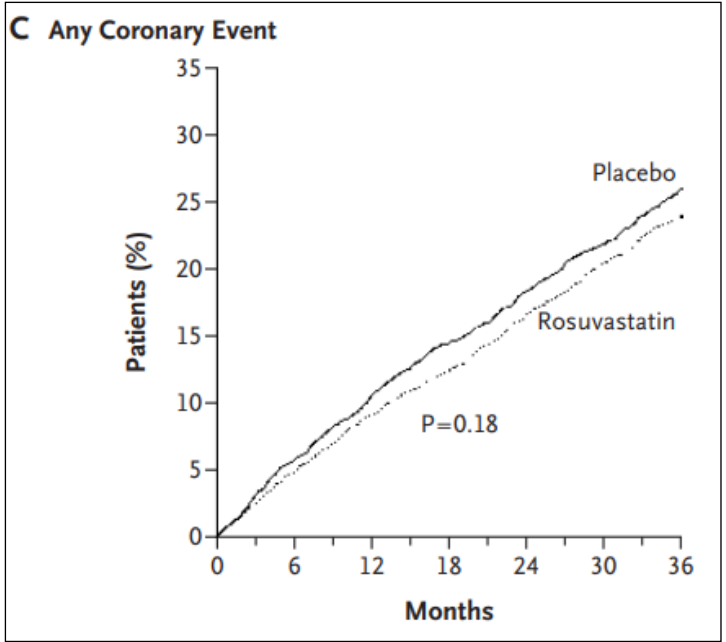
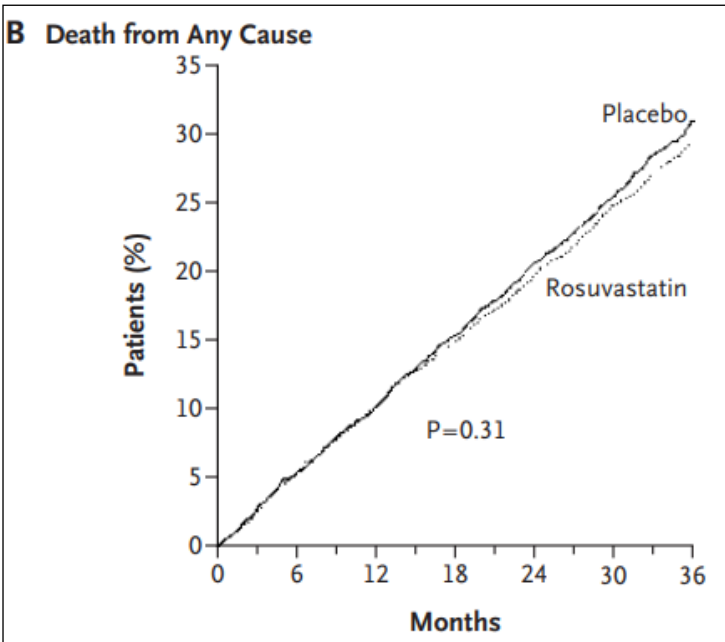
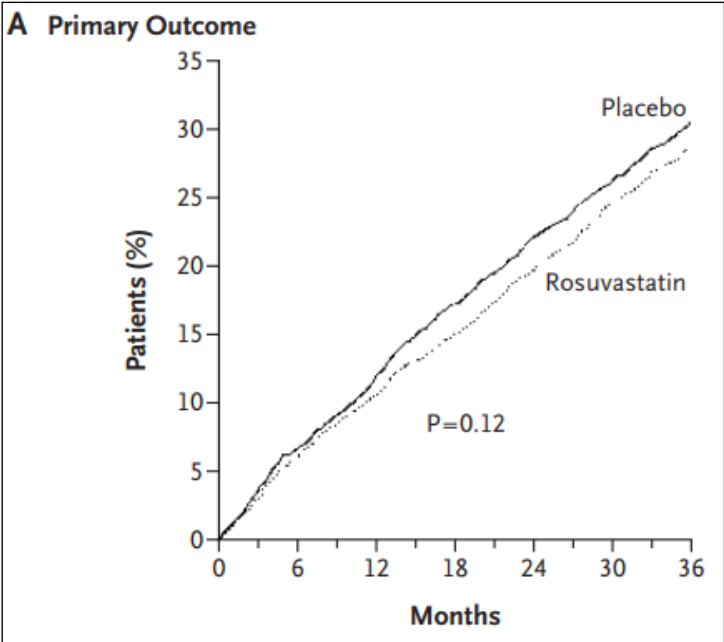
II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân suy tim

Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure



Rosuvastatin chưa cho thấy lợi ích trong giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm (HFrEF).

Primary outcome: death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI



3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân suy tim



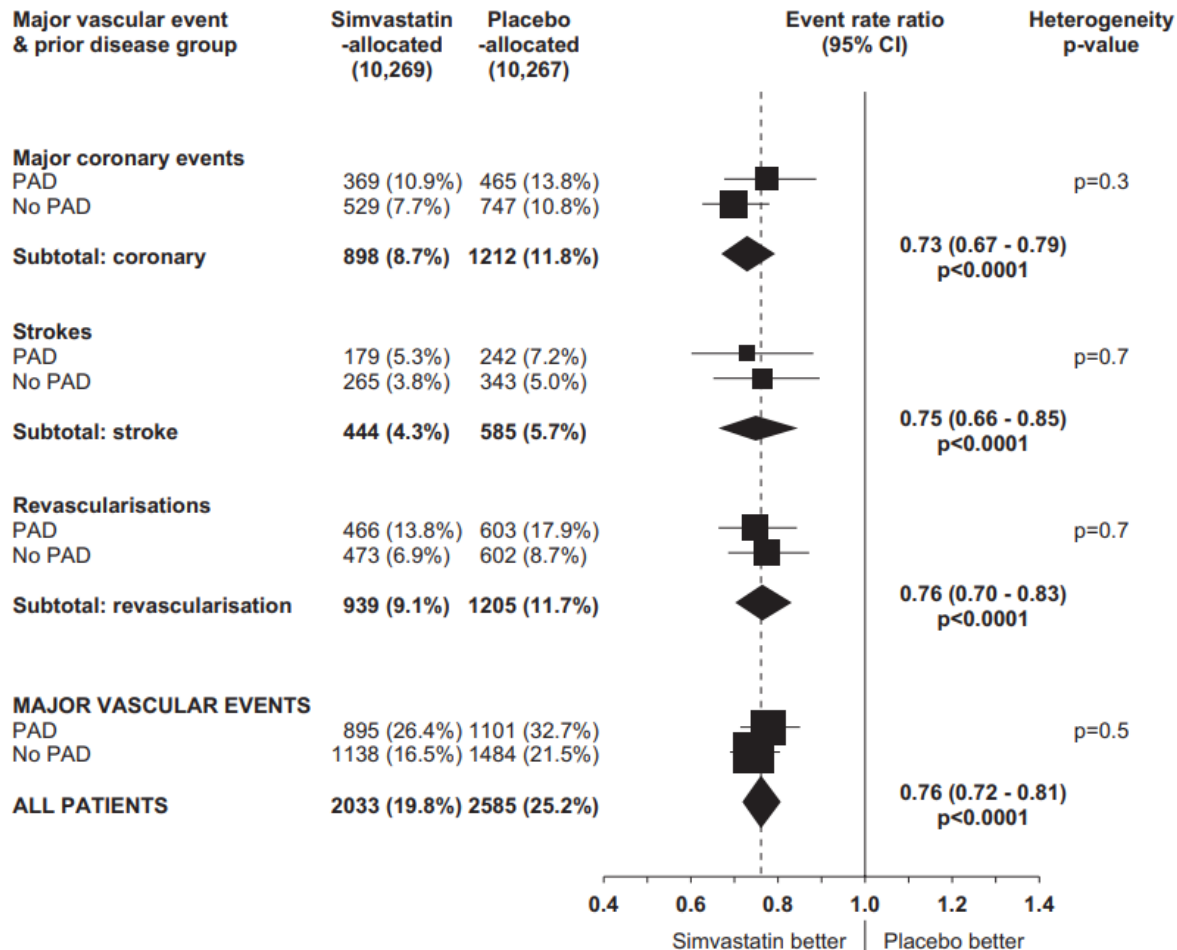
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

Dựa trên những bằng chứng hiện tại, không khuyến cáo sử dụng thường quy statin ở bệnh nhân suy tim khi không có chỉ định khác (vd, bệnh mạch vành). Chưa có những bằng chứng cho thấy tác hại của statin sau biến cố suy tim, do đó không cần ngưng statin ở những bệnh nhân đã được điều trị.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân mắc bệnh động mạch ngoại biên



Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions

Heart Protection Study Collaborative Group ¹

Việc sử dụng simvastatin ở bệnh nhân PAD cho thấy giảm **16%** biến cố mạch máu ngoại biên so với giả dược, chủ yếu do giảm **20%** nguy cơ tương đối tái thông mạch máu (không phải mạch vành). Hiệu quả độc lập với mức LDL-C ban đầu.

II. LIỆU PHÁP STATIN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

3. STATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Statin trên bệnh nhân mắc bệnh động mạch ngoại biên



Bệnh nhân PAD có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch lớn, như: đau tim, đột quỵ, thiếu máu chi cấp.



Giảm LDL-C tối ưu giúp cải thiện kết cục ở bệnh nhân PAD với giảm mạnh nguy cơ tuyệt đối. Vai trò của statin trên các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân PAD tương tự ở các bệnh nhân có bệnh lý ASCVD khác.



Statin nên được cân nhắc sử dụng cho cả bệnh nhân PAD hoặc có nguy cơ cao mắc PAD.

III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ

III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ

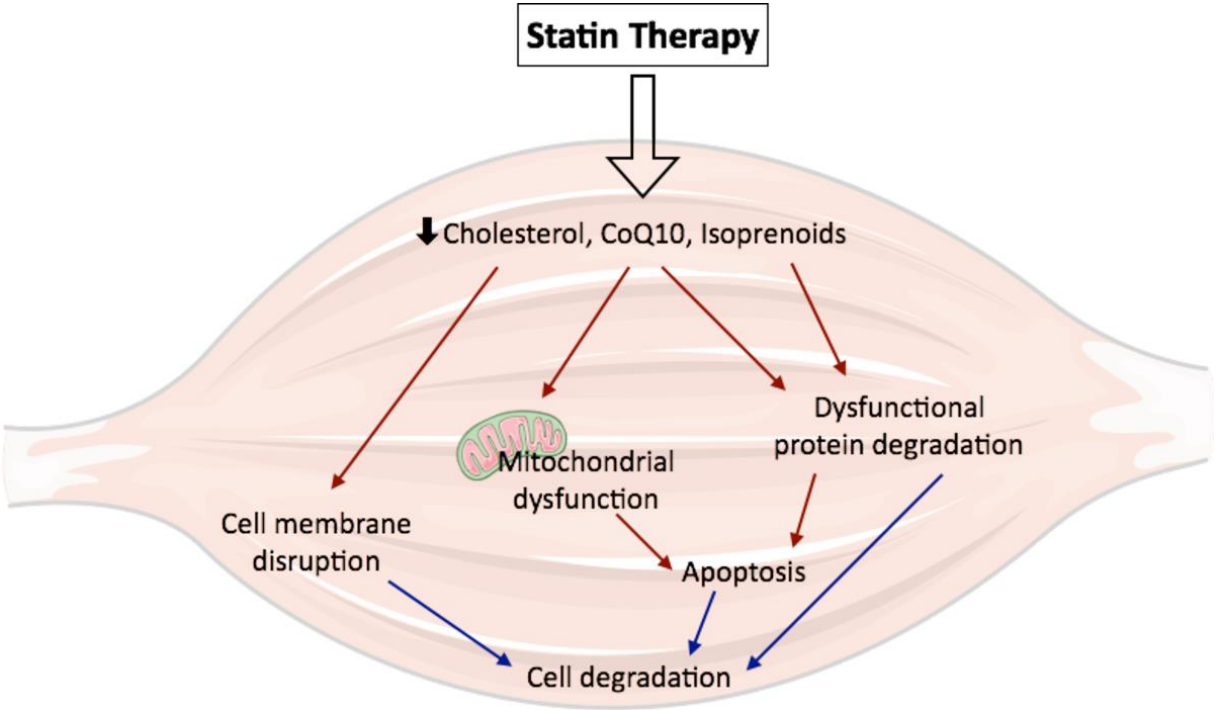


1. TỒN THƯƠNG CƠ

Bệnh cơ đặc trưng bởi tình trạng yếu và đau cơ không rõ nguyên nhân và mức creatine kinase cao gấp **10** lần giới hạn bình thường.

Tiêu cơ vân là một hội chứng nặng, với creatine kinase tăng cao có thể gấp **40** lần giới hạn bình thường, **có thể gây tử vong**.

Các ADR xuất hiện thường xuyên hơn ở những **người lớn tuổi** và ở những bệnh nhân có bệnh lý đi kèm như suy gan, suy thận, bệnh cơ từ trước, suy giáp, đái tháo đường, ...



III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ



1. TỒN THƯƠNG CƠ

Creatine kinase

↑
10

Nên ngừng sử dụng statin ngay lập tức nếu CK cao hơn **10 lần** giới hạn trên của mức bình thường hoặc hơn **5 lần** ở bệnh nhân nguy kịch.

3 - 4

Nếu CK từ **3 - 4 lần** giới hạn trên và các triệu chứng nhẹ, có thể tiếp tục liệu pháp, nhưng phải kiểm tra mức CK sau vài ngày.



Không dung nạp



III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ



2. TĂNG MEN GAN



Tăng nhẹ AST máu gặp ở **0,5-2%** bệnh nhân sử dụng statin, chủ yếu statin mạnh, liều cao, trong 3 tháng đầu.



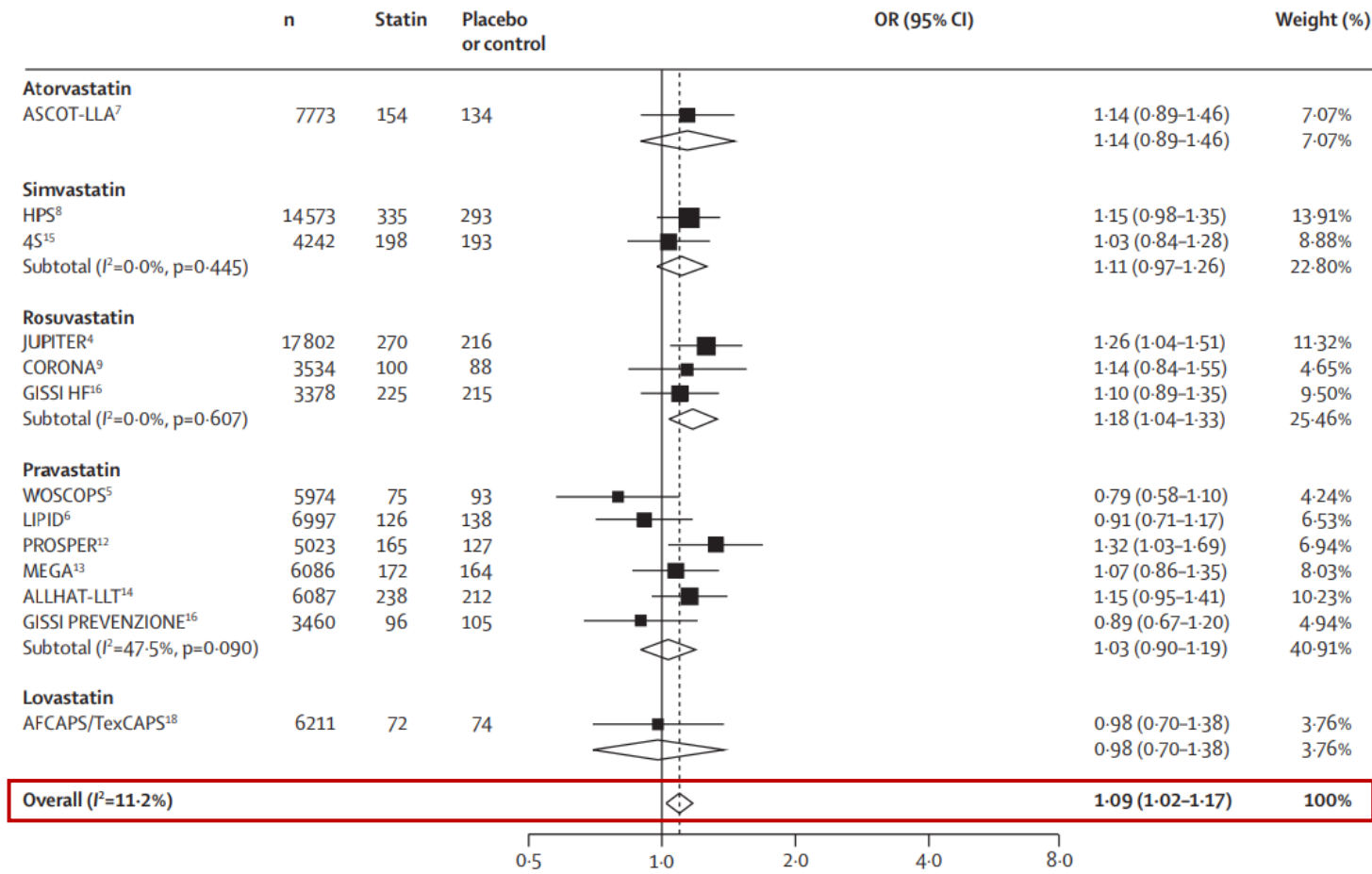
Tăng AST máu không phản ánh tổn thương hủy tế bào thực sự, ít tiến triển gây ảnh hưởng đến chức năng gan → không có khuyến cáo theo dõi định kỳ AST ở bệnh nhân sử dụng statin kéo dài không triệu chứng.



Xét nghiệm AST nên được tiến hành **một lần duy nhất** sau 8 – 12 tuần kể từ khi bắt đầu/nâng liều statin. Nếu thấy tổn thương gan mà không tìm thấy nguyên nhân khác, giảm liều hoặc đổi thuốc.

III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ

3. STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

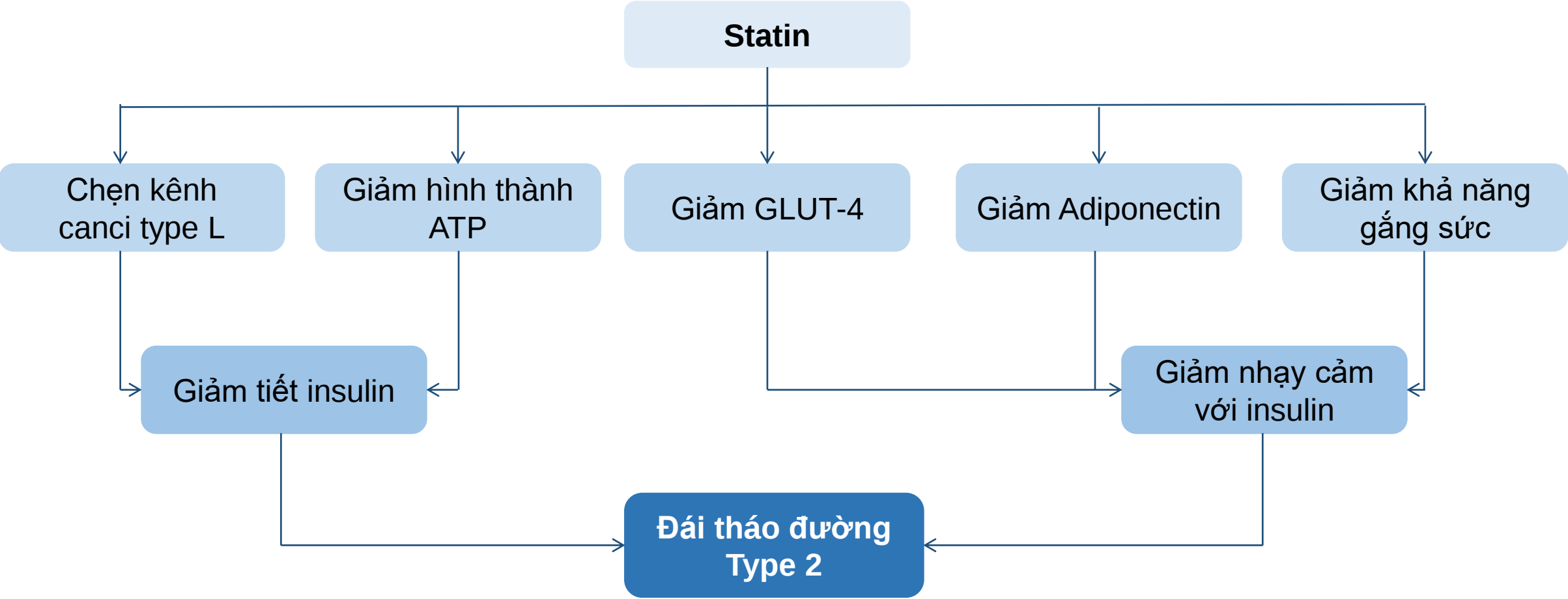
Phân tích tổng hợp 13 nghiên cứu lớn trên 91140 bệnh nhân cho thấy statin tăng **9%** nguy cơ ĐTĐ type II có ý nghĩa thống kê. Nguy cơ tăng cao hơn ở nhóm người cao tuổi.

Figure: Association between different statins and development of diabetes

III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ



3. STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ



3. STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Cần xem xét các yếu tố nguy cơ dẫn đến đái tháo đường như: gan nhiễm mỡ,...
Và phòng tránh các yếu tố tiền đái tháo đường: Thừa cân, hút thuốc lá, lười vận động, ăn uống,...

KẾT LUẬN:

- Statin có liên quan đến tăng tỷ lệ đái tháo đường mới xuất hiện, thường gặp ở người cao tuổi, đặc biệt là phụ nữ.
- Statin chỉ làm tăng một phần nhỏ nguy cơ mắc mới đái tháo đường, đặc biệt ở những bệnh nhân đã có nhiều yếu tố nguy cơ.
- FDA cho rằng lợi ích dự phòng và giảm biến cố tim mạch của statin vượt xa nguy cơ, không nên ngừng điều trị statin ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường từ trước hoặc mới được chẩn đoán.



III. ADR VÀ HƯỚNG XỬ TRÍ



3. STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

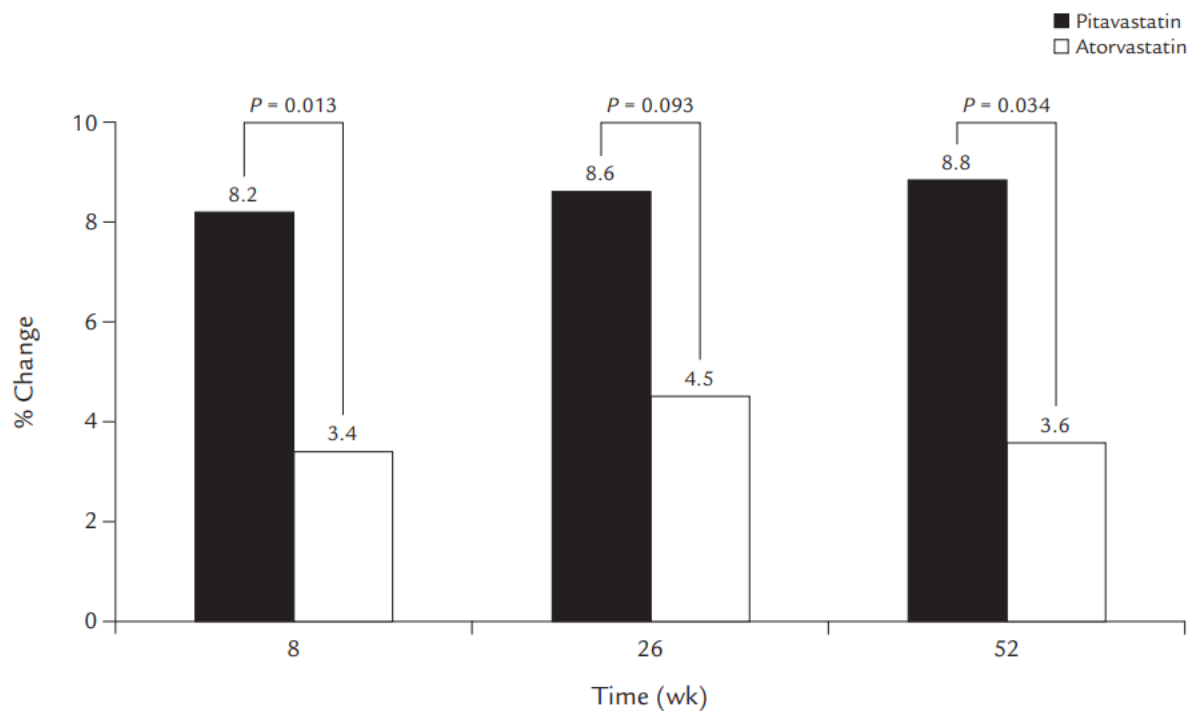


Figure: Percent change in high-density lipoprotein cholesterol levels over the course of the study.

Pitavastatin làm giảm nguy cơ mắc đái tháo đường khởi phát so với atorvastatin và rosuvastatin.^[1]

Pitavastatin liều từ 2-4mg hạ LDL-C gần 50%, **tăng HDL-C** hơn các nhóm khác.^[2]

Nếu bệnh nhân gặp các ADR về cơ do liều sử dụng hay nguy cơ đái tháo đường, Pitavastatin có thể được cân nhắc.

[1]. Liu WT, Lin C, Tsai MC, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicines*. 2020;8(11):499.

[2]. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089-1101.

IV. TỔNG KẾT

IV. TỔNG KẾT



- 1 Điều trị bằng statin được khuyến cáo cho những bệnh nhân cao tuổi mắc ASCVD **tương tự** những bệnh nhân trẻ tuổi.
- 2 Điều trị bằng statin được khuyến cáo để dự phòng tiên phát, theo mức độ rủi ro, ở người lớn tuổi **≤ 75 tuổi**. Người **> 75 tuổi** có thể được **xem xét**, nếu có nguy cơ cao hoặc rất cao.
- 3 Dựa vào **phân tầng nguy cơ**, mức LDL ban đầu, bệnh lý nền và nguy cơ tương tác thuốc để đưa ra LDL-C mục tiêu phù hợp.
- 4 Statin được bắt đầu với **liều thấp** nếu có **suy thận đáng kể**. **Atorvastatin** được ưu tiên ở bệnh nhân CKD. **Không khuyến cáo** sử dụng statin thường quy ở bệnh nhân suy tim.
- 5 Các ADR cần lưu ý: Bệnh cơ, tăng men gan và nguy cơ đái tháo đường. **Pitavastatin** nên được cân nhắc ở bệnh nhân nguy cơ đái tháo đường.

