



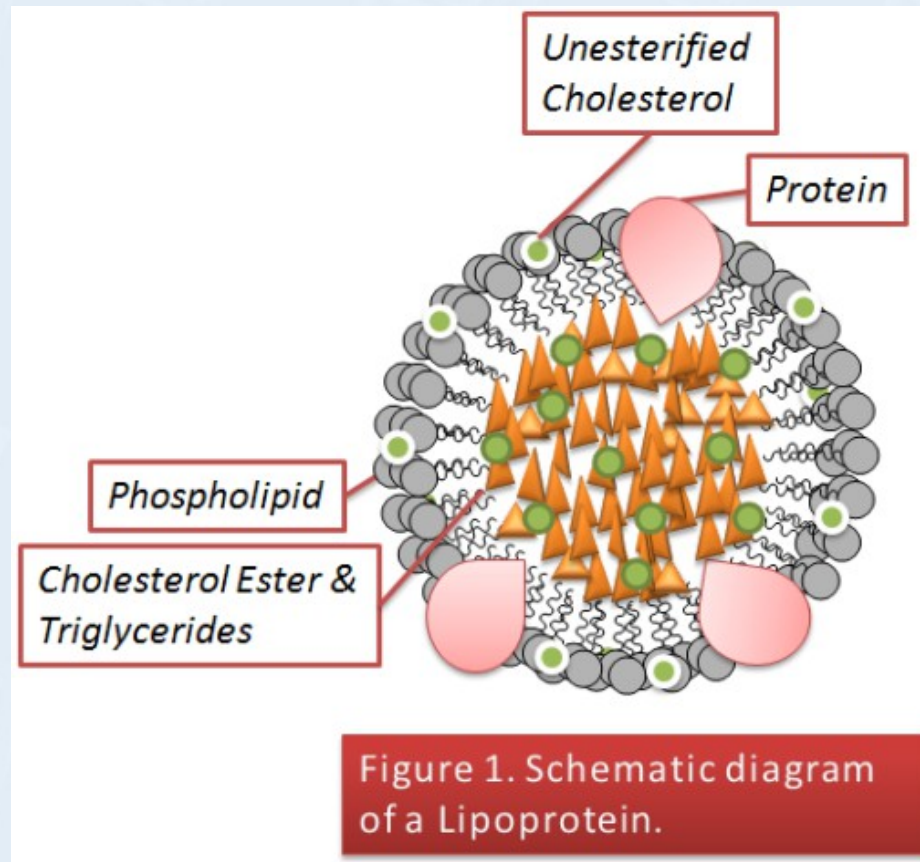
THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPOPROTEIN MÁU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, TDKMM và áp dụng điều trị của các thuốc ảnh hưởng đến hấp thu và thải trừ lipid máu: **chất tạo phức với acid mật, ezetimib**
2. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, TDKMM, áp dụng điều trị của các thuốc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp lipid: **dẫn xuất của acid fibric, statin**

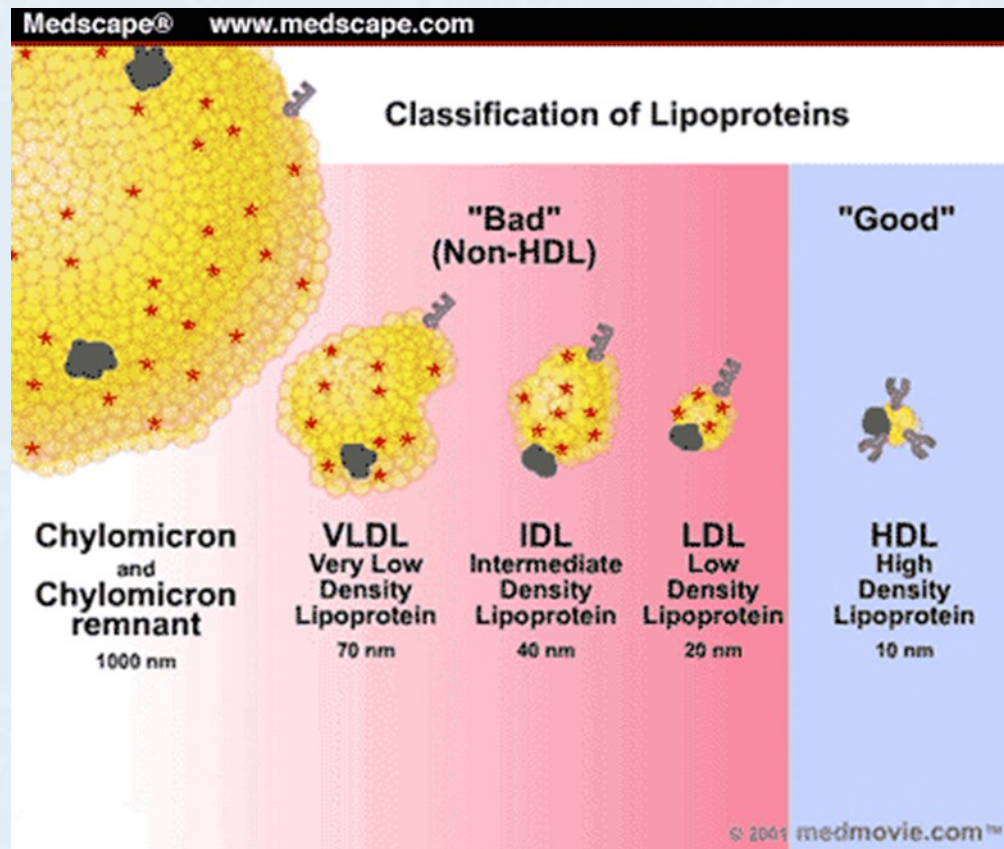
ĐẠI CƯƠNG

- Lipoprotein = lipid + protein





ĐẠI CƯƠNG

- Phân loại lipoprotein



ĐẠI CƯƠNG

- Phân loại lipoprotein

	Lipid	Mật độ	Kích thước
Chylomicron	TG >> CE	Thấp	Lớn
VLDL	TG > CE		
IDL	CE > TG		
LDL	CE >> TG		
HDL	CE > TG		

ĐẠI CƯƠNG

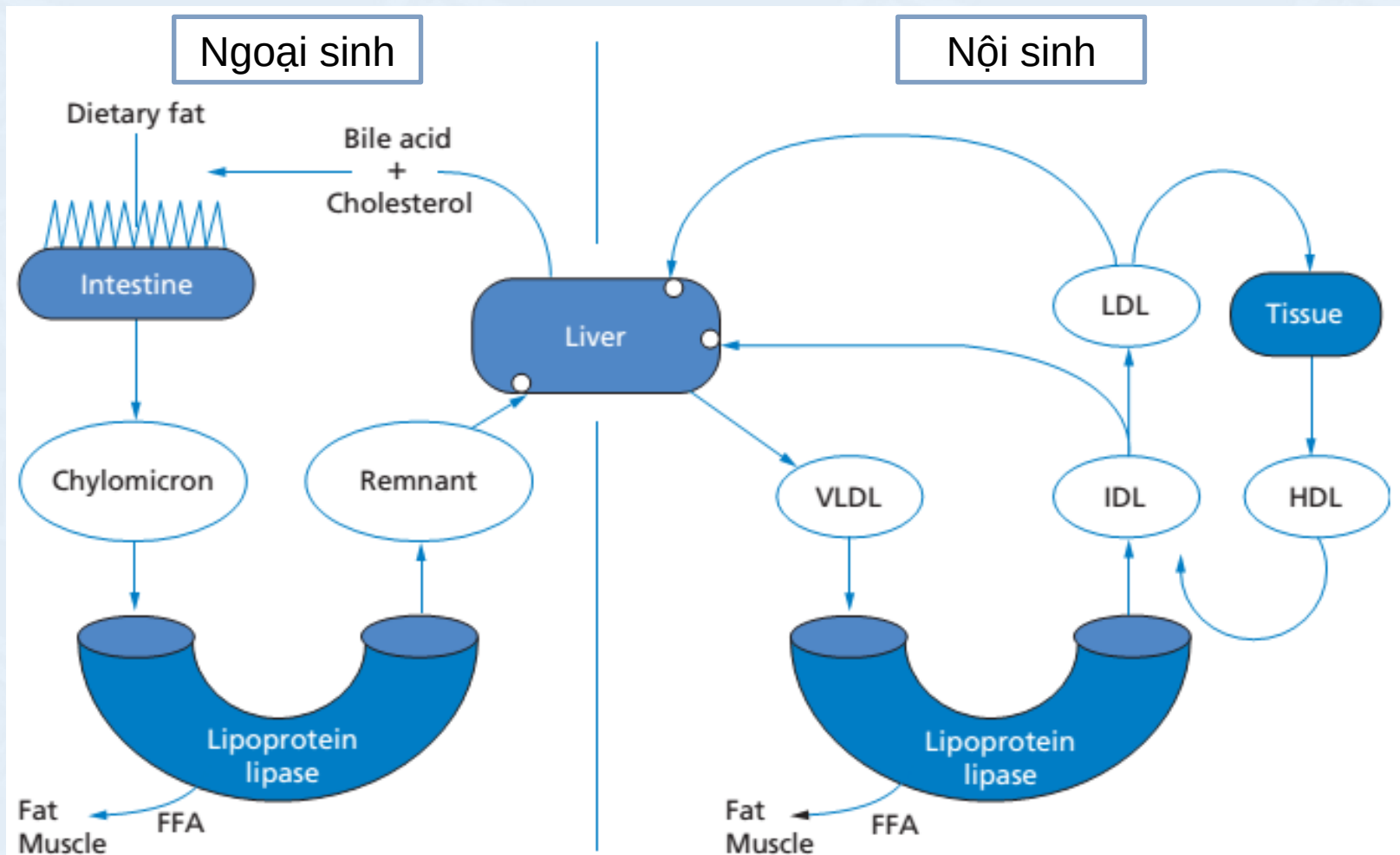
- Rối loạn lipoprotein máu???

ĐẠI CƯƠNG

ĐẠI CƯƠNG

- Các nhóm thuốc điều chỉnh RLLPM

ĐẠI CƯƠNG

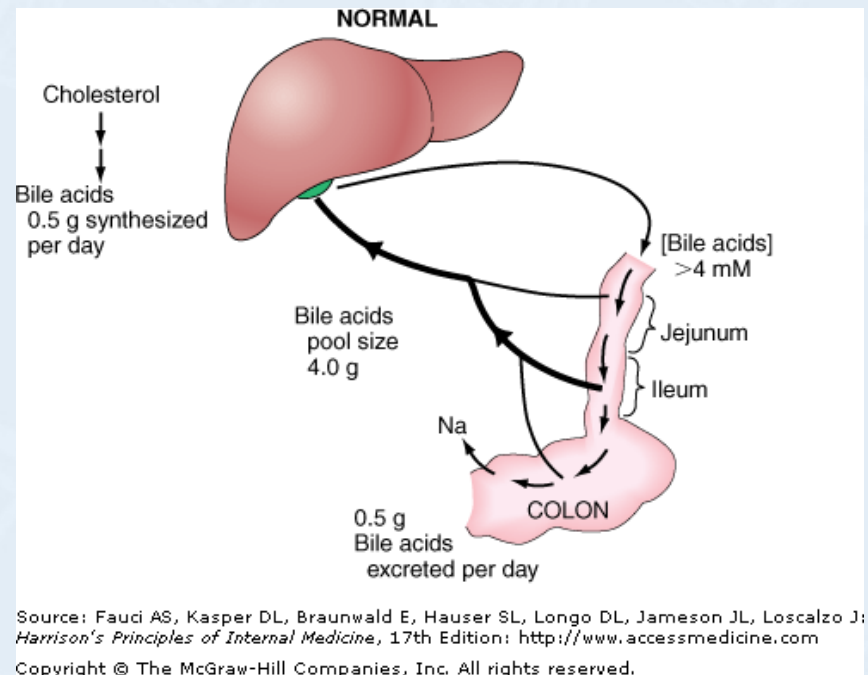


THUỐC LÀM GIẢM HẤP THU VÀ TĂNG THẢI TRỪ LIPID

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- Cholesterol – nguyên liệu tổng hợp acid mật
- Enzym tham gia tổng hợp acid mật có cơ chế điều hòa ngược
- Acid mật nhũ tương hóa lipid → hấp thu lipid
- Acid mật có chu trình gan-ruột



RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- **Cơ chế tác dụng**

- **Tác dụng trực tiếp:** tạo phức với acid mật → giảm nhũ tương hóa lipid → giảm hấp thu lipid
- **Tác dụng gián tiếp**
 - Làm tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật
 - Làm tăng số lượng và hoạt tính LDLr ở màng tế bào

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- Tác dụng trên các thông số lipid máu
 - Tác dụng hạ LDL-C
 - Phụ thuộc liều
 - Bắt đầu có tác dụng sau 4 – 7 ngày
 - Tác dụng tối đa sau 2 tuần
 - Làm tăng HDL-C
 - BN có nồng độ TG bình thường có thể tăng TG thoáng qua sau trở lại bình thường

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- **Dược động học**
 - Đường uống
 - Không hấp thu

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- Tác dụng không mong muốn:

Thuốc không được hấp thu → tương đối an toàn

- RL tiêu hóa: đầy hơi, khó tiêu, táo bón
- Làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu (A, D, E, K)

Giảm hấp thu vitamin K → giảm tổng hợp 1 số yếu tố đông máu
→ xuất huyết nếu dùng kéo dài

- Có thể tạo phức với 1 số thuốc (*các thiazid, digoxin, warfarin, tetracyclin*) → uống các thuốc khác trước 1h hoặc sau 3-4h uống resin

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

- Tác dụng không mong muốn:

	Cholestyramin Colestipol	Colesevelam
<i>Tăng triglycerid máu</i>	+	Chưa đủ dữ liệu
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	+	Ít
<i>Tương tác với sự hấp thu của vitamin tan trong dầu hoặc các thuốc khác</i>	+	Ít

RESIN TẠO PHỨC VỚI ACID MẬT

Typ	Tăng lipoprotein	Tăng lipid	
I	Chylomicron	TC ↔ ↑	TG ↑↑↑
IIa	LDL	TC ↑↑	TG ↔
IIb	LDL, VLDL	TC ↑↑	TG ↑
III	IDL	TC ↑↑	TG ↑↑
IV	VLDL	TC ↑	TG ↑↑
V	Chylomicron và VLDL	TC ↑↑	TG ↑↑↑

Chú thích: ↔ bình thường ↑ tăng

THUỐC LÀM GIẢM HẤP THU VÀ TĂNG THẢI TRỪ LIPID



EZETIMIB

- Cơ chế tác dụng

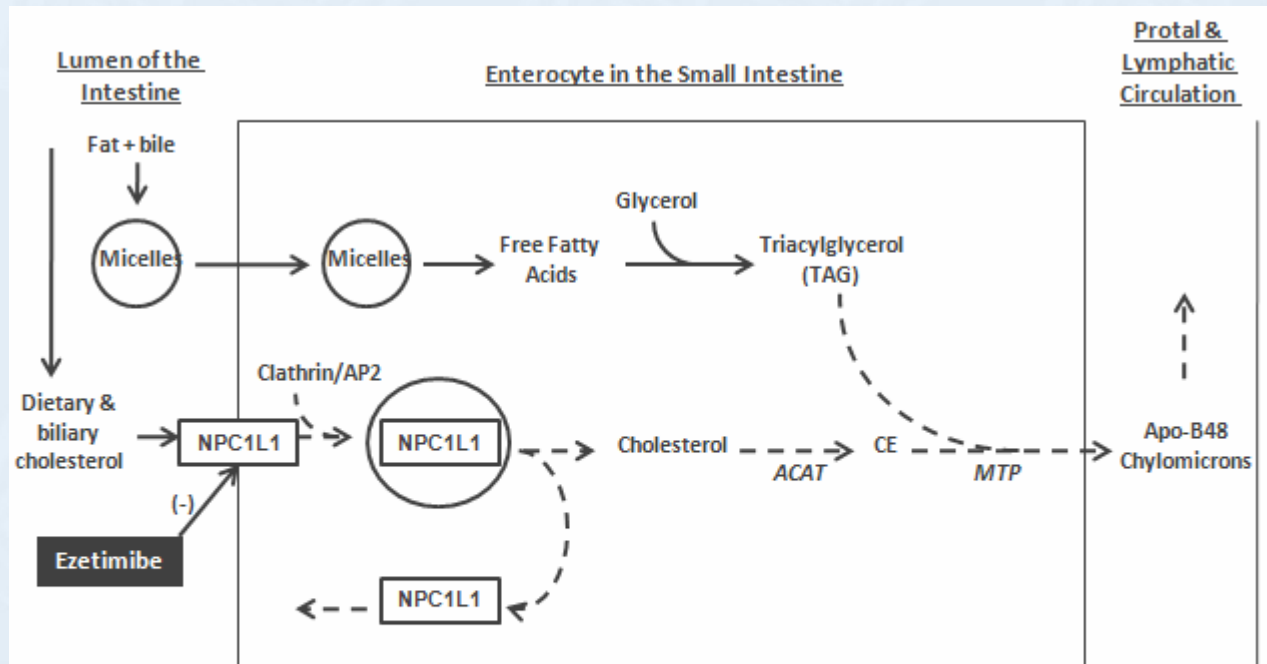


Figure 1. The mechanism of action of ezetimibe.
©2009 Pharmacology Weekly, Inc.

ACAT = acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase; MTP = microsomal triacylglycerol transfer protein; NPC1L1 = Niemann-Pick C1-Like 1 protein

EZETIMIB

- **Cơ chế tác dụng**

- **Tác dụng trực tiếp:** ức chế hoạt động của protein vận chuyển sterol trên thành ruột non (NPC1L1) → giảm hấp thu cholesterol
- **Tác dụng gián tiếp**
 - Làm tăng số lượng và hoạt tính LDLr ở màng tế bào

EZETIMIB

- Tác dụng trên các thông số lipid máu
 - Tác dụng hạ LDL-C: đơn trị liệu hoặc phối hợp với statin
 - Ít ảnh hưởng đến nồng độ TG và HDL-C

EZETIMIB

- **Dược động học**

- Đường uống
- Không tan trong nước, liên hợp với glucuronid tại ruột non và được vận chuyển về gan thông qua chu trình gan-ruột
- Thải trừ chủ yếu qua phân
- Thời gian bán thải: 22 giờ
- Resin tạo phức với acid mật ức chế hấp thu ezetimib →

không uống đồng thời 2 thuốc này

EZETIMIB

- Tác dụng không mong muốn:
 - RL tiêu hóa
 - Đau đầu, mệt mỏi
 - Đau cơ
 - Hiếm: quá mẫn (ngứa, phù mạch, sốc phản vệ), viêm gan...
 - Rất hiếm: viêm tụy, viêm túi mật, giảm tiểu cầu, tăng creatin kinase, tiêu cơ...

EZETIMIB

- CHỈ ĐỊNH

- Tăng cholesterol máu, thường phối hợp với statin
- Ezetimib đơn trị liệu trong tăng cholesterol máu khi

- CHỐNG CHỈ ĐỊNH

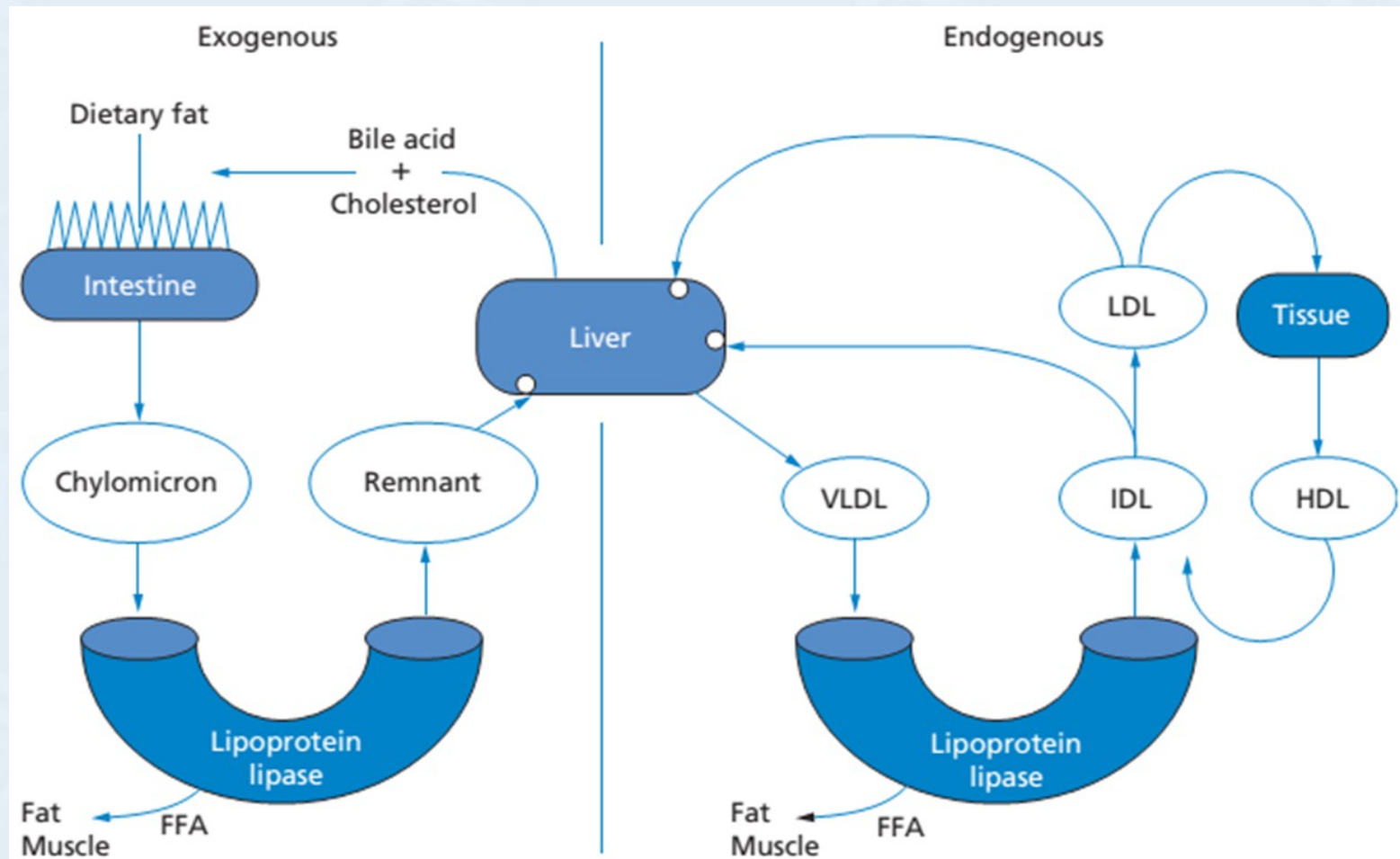
- Quá mẫn
- Suy giảm chức năng gan trung bình và nặng

THUỐC LÀM GIẢM TỔNG HỢP LIPID

DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC

DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC

DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC



DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC

- **Dược động học**

- Đường uống
- Hấp thu nhanh, thức ăn làm tăng hấp thu
- Thải trừ qua thận
- Thời gian bán thải có sự khác biệt giữa các fibrat, thay đổi từ 1,1h (gemfibrozil) tới 20h (fenofibrat)
- Gemfibrozil qua được hàng rào nhau thai

DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC

- **Tác dụng không mong muốn:** dung nạp tốt
 - Rối loạn tiêu hóa
 - Mệt mỏi, nhức đầu, thiếu máu
 - Đau cơ, tiêu cơ vân (*gemfibrozil*): tăng nguy cơ khi
 - Chức năng thận giảm
 - Phối hợp với statin
 - Tăng nhẹ transaminase, giảm phosphatase kiềm
 - Tăng nguy cơ hình thành sỏi mật (clofibrat)

DẪN XUẤT CỦA ACID FIBRIC

- Chỉ định**

Typ	Tăng lipoprotein	Tăng lipid	
I	Chylomicron	TC \leftrightarrow \uparrow	TG $\uparrow\uparrow\uparrow$
IIa	LDL	TC $\uparrow\uparrow$	TG \leftrightarrow
IIb	LDL, VLDL	TC $\uparrow\uparrow$	TG \uparrow
III	IDL	TC $\uparrow\uparrow$	TG $\uparrow\uparrow$
IV	VLDL	TC \uparrow	TG $\uparrow\uparrow$
V	Chylomicron và VLDL	TC $\uparrow\uparrow$	TG $\uparrow\uparrow\uparrow$

Chú thích: \leftrightarrow bình thường \uparrow tăng

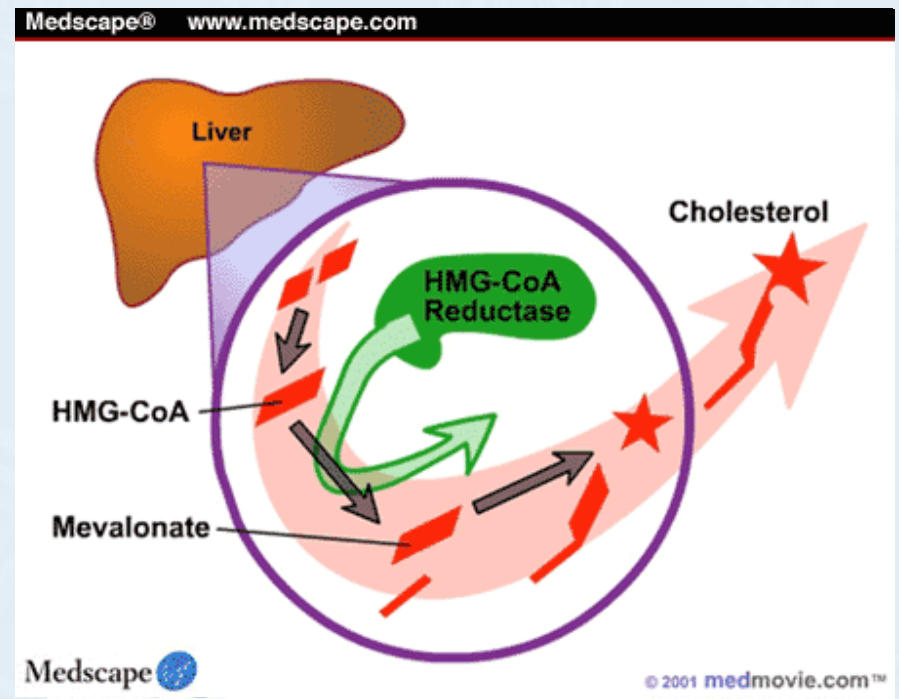
STATIN

- Thuốc hạ lipid máu hiệu quả nhất và được sử dụng rộng rãi nhất
- Các statin được sử dụng hiện nay

Biệt dược	Tên chung quốc tế
Mevacor	Lovastatin
Zocor	Simvastatin
Pravachol	Pravastatin
Lescol	Fluvastatin
Lipitor	Atorvastatin
Crestor	Rosuvastatin
Livalo	Pitavastatin

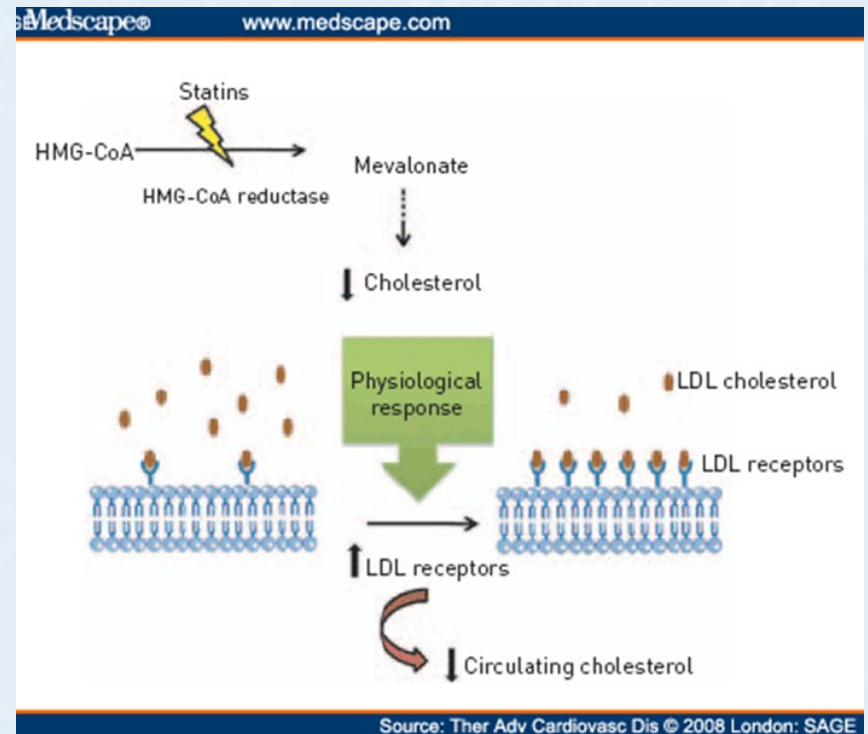
STATIN

- Cơ chế tác dụng
 - Ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase
 - Giảm tổng hợp cholesterol tại gan



STATIN

- **Cơ chế tác dụng:** Ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase
 - Giảm tổng hợp cholesterol tại gan
 - Tăng tổng hợp LDL-C receptor



STATIN

- Xuất hiện tác dụng sau 2 tuần
- Tác dụng tối đa sau 4 – 6 tuần
- Tác dụng trên LDL-C, TG phụ thuộc statin và liều dùng

STATIN

- **Dược động học**

- Đường uống
- Chuyển hóa qua gan lần đầu
- Thải trừ qua mật → phân
- Thời gian bán thải: 1 – 4h, ngoại trừ atorvastatin và rosuvastatin là 20h và simvastatin là 12h

Tổng hợp cholesterol tại gan mạnh nhất trong khoảng nửa đêm đến 2h sáng → các statins có $t_{1/2} \leq 4h$ nên được uống vào buổi tối

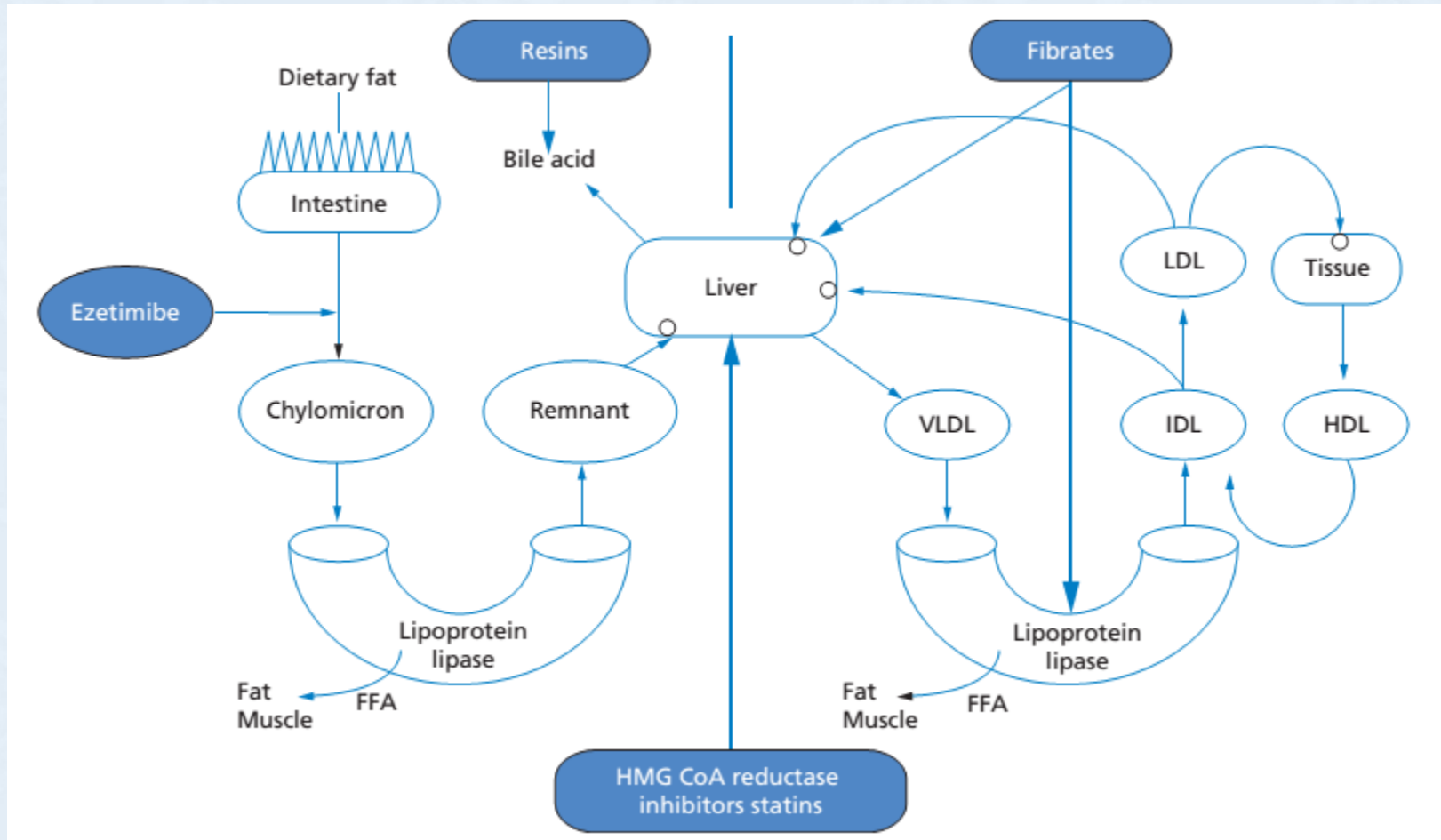
STATIN

STATIN

Typ	Tăng lipoprotein	Tăng lipid	
I	Chylomicron	TC ↔ ↑	TG ↑↑↑
IIa	LDL	TC ↑↑	TG ↔
IIb	LDL, VLDL	TC ↑↑	TG ↑
III	IDL	TC ↑↑	TG ↑↑
IV	VLDL	TC ↑	TG ↑↑
V	Chylomicron và VLDL	TC ↑↑	TG ↑↑↑

Chú thích: ↔ bình thường ↑ tăng

THUỐC ĐIỀU TRỊ RLLPM



THUỐC ĐIỀU TRỊ RLLPM

Thuốc	LDL	HDL	TG
Statin	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
Fibrat	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
Resin tạo phức với acid mật	↓↓↓	↑	↑
Ezetimib	↓	-	-

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ RLLPM

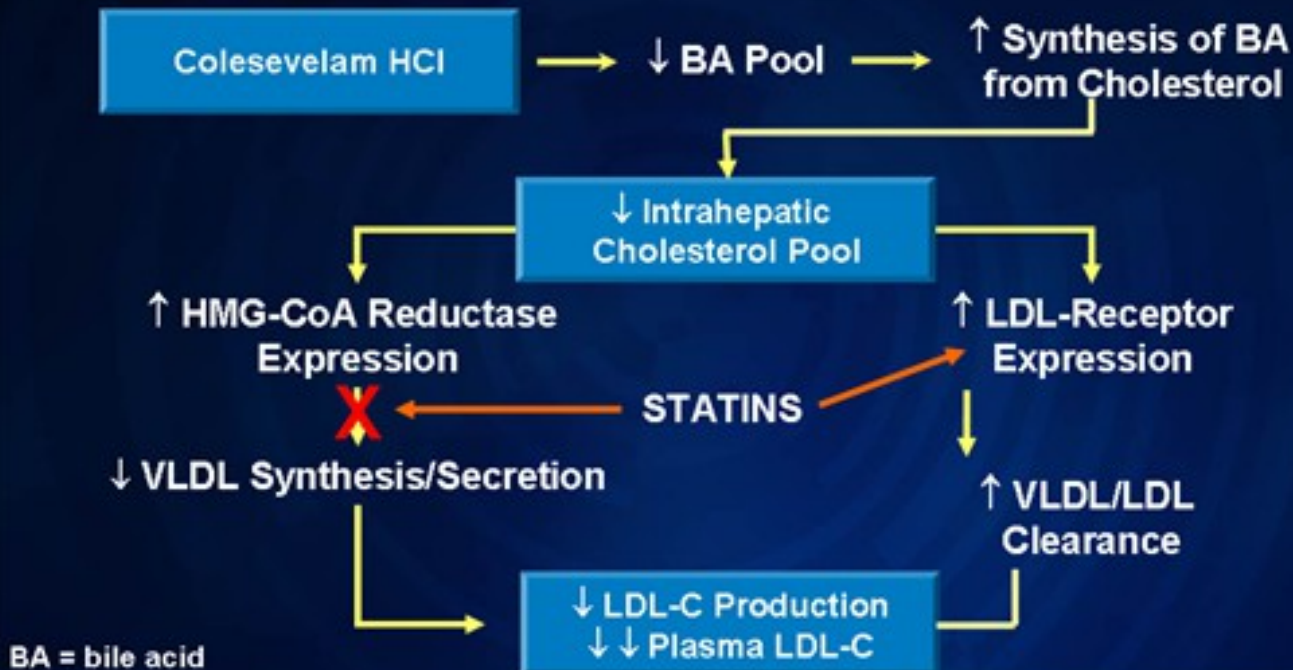
- Chế độ ăn thích hợp
- Điều trị nguyên nhân gây tăng lipoprotein máu
- Giảm hoặc chấm dứt các nguy cơ gây tăng lipoprotein máu
- Dùng thuốc riêng rẽ hoặc phối hợp các thuốc có cơ chế khác nhau
- Thường xuyên theo dõi hiệu quả điều trị và TDKMM do thuốc gây ra

ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP

ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP

ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP

Bile Acid Sequestrant + Statin: Mechanism of Action



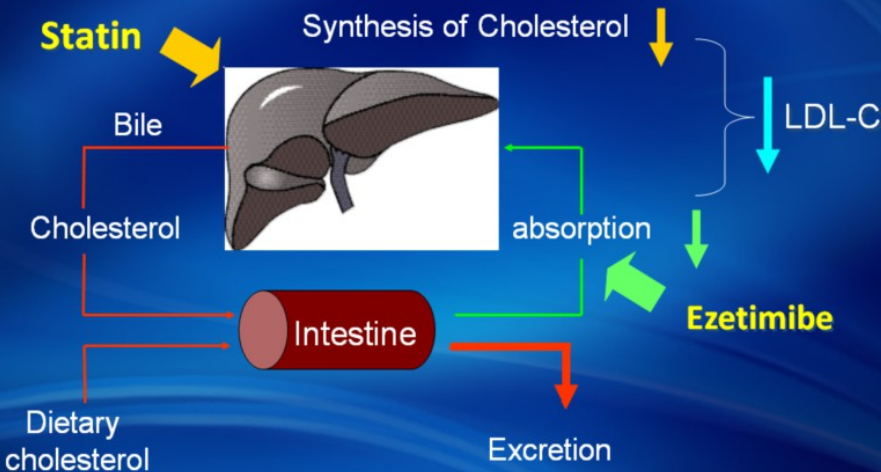
Statin phối hợp với resin làm giảm **20-30%** LDL-C so với dùng statin đơn trị liệu

Statin uống trước 1h hoặc ít nhất 2h sau uống resin để đảm bảo hấp thu

ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP

VYTORIN[®]
(ezetimibe/simvastatin) tablets

Dual Inhibition: Ezetimibe and Statin



Statin CCĐ với PNCT nên sản phẩm phối hợp *không nên sử dụng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ* nếu không dùng kèm với các biện pháp tránh thai

THANK YOU!

