

RỐI LOẠN LIPID MÁU (Tăng Lipid máu)

TS. Tạ Mạnh Cường
Viện Tim Mạch Việt Nam

Rối loạn lipid máu là tình trạng tăng cholesterol, triglycerides (TGs) huyết tương hoặc cả hai, hoặc giảm nồng độ lipoprotein phân tử lượng cao, tăng nồng độ lipoprotein phân tử lượng thấp làm gia tăng quá trình vữa xơ động mạch. Nguyên nhân có thể tiên phát (do di truyền) hoặc thứ phát. Chẩn đoán bằng xét nghiệm cholesterol, triglycerides và các thành phần lipoprotein máu. Điều trị bằng thay đổi chế độ ăn uống, hoạt động thể lực và dùng thuốc hạ lipid máu.

Phân loại

Rối loạn lipid máu phân loại kinh điển dựa trên đặc điểm tăng nồng độ lipid và lipoprotein máu theo Fredrickson phenotype (bảng 1). Trên thực hành lâm sàng, phân loại rối loạn lipid máu dựa trên những rối loạn tiên phát hoặc thứ phát và tính chất tăng lipid máu, ví dụ tăng cholesterol đơn thuần, tăng TGs đơn độc hay tăng cả cholesterol và TGs (tăng lipid máu hỗn hợp). Phân loại này có bất cập là không tính đến các bất thường của lipoprotein (ví dụ giảm HDL hoặc tăng LDL) mà đây là những rối loạn có thể gây ra các biến cố tim mạch mặc dù cholesterol và TGs máu bình thường.

Bảng 1. Phân loại rối loạn lipid máu theo Fredrickson

Loại rối loạn	Tăng Lipoprotein	Tăng Lipid
I	Chylomicron	TGs
IIa	LDL	Cholesterol
IIb	LDL và VLDL	TGs và cholesterol
III	VLDL và chylomicron dư	TGs và cholesterol
IV	VLDL	TGs
V	Chylomicrons và VLDL	TGs và cholesterol

LDL = low density lipoprotein; TGs = triglycerides; VLDL = lipoprotein phân tử lượng rất thấp

Nguyên nhân

Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu có thể là nguyên phát (do các bệnh về gen) hoặc thứ phát (do thói quen ăn uống, sinh hoạt hoặc một số bệnh lý). Các nguyên nhân thứ phát có thể góp phần làm rối loạn lipid máu do nguyên nhân tiên phát biểu hiện ra hoặc nặng nề hơn, ví dụ rối loạn lipid máu hỗn hợp mang tính gia đình có thể chỉ biểu hiện ra khi có sự tham gia có ý nghĩa của các nguyên nhân thứ phát.

Những nguyên nhân nguyên phát: gây ra do một hoặc nhiều gen đột biến làm tổng hợp quá mức hoặc thanh thải ít TG hay cholesterol, hoặc tổng hợp không đủ hay đào thải quá mức HDL. Những rối loạn tiên phát là nguyên nhân hàng đầu gây rối loạn lipid máu ở trẻ em nhưng không phải là nguyên nhân thường gặp ở người trưởng thành.

Nguyên nhân thứ phát: Những nguyên nhân thứ đóng vai trò thúc đẩy làm xuất hiện hoặc làm nặng hơn tình trạng rối loạn lipid máu ở người trưởng thành. Nguyên nhân thứ phát thường gặp nhất ở các nước phát triển là lối sống tĩnh tại, ăn nhiều thức ăn giàu chất béo bão hòa, cholesterol và mỡ động vật. Những nguyên nhân thứ phát khác gồm tiểu đường, uống nhiều rượu bia, bệnh thận mạn tính, suy giáp trạng, xơ gan mật tiên phát, dùng các thuốc như thiazides, chẹn bê ta giao cảm, các thuốc chống virus liều cao, estrogen, progestins và glucocorticoids.

Tiểu đường là một nguyên nhân thứ phát đặc biệt vì khuynh hướng vừa xơ động mạch thường phối hợp với tăng TGs, LDL-C và giảm HDL-C trong đó tiểu đường tít 2 là phổ biến nhất. Phối hợp với béo phì và/hoặc kiểm soát đường máu kém làm tăng FFAs và gan tăng cường tổng hợp VLDL. Bên cạnh đó, bệnh nhân tiểu đường thường ít vận động và thực hiện chế độ ăn không tốt nên càng làm rối loạn lipid máu trầm trọng hơn, nhất là nữ giới.

Dấu hiệu và triệu chứng

Rối loạn lipid máu thường không có triệu chứng đặc trưng. Hầu hết là những triệu chứng “mượn” của các cơ quan khác vì vừa xơ động mạch là một bệnh toàn thân. Bệnh nhân có thể biểu hiện bằng các triệu chứng của bệnh tim mạch như bệnh mạch vành (BMV), bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh động mạch cảnh. Nồng độ TGs cao (> 1000 mg/dL [> 11.3 mmol/L]) có thể gây viêm tụy cấp. LDL-C có thể gây ra u mỡ vàng bám ở mi mắt; giác mạc, gân Achilles, khuỷu tay, khớp gối. Rối loạn betalipoprotein có thể có u mỡ vàng ở lòng bàn tay hoặc thân người.

Triglycerides máu tăng quá cao (> 2000 mg/dL [> 22.6 mmol/L]) còn có thể gây ra những mảng trắng như kem ở động, tĩnh mạch võng mạc. Ở mức độ cực kỳ cao, TGs có thể làm huyết tương trắng như sữa. Triệu chứng có thể gặp là bệnh nhân khó thở, lẩn lộn, dị cảm...

Chẩn đoán

Rối loạn lipid máu được đặt ra ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng hoặc biến chứng của rối loạn lipid máu (ví dụ bệnh vừa xơ động mạch). Rối loạn lipid tiên phát được nghi ngờ ở những bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng của rối loạn lipid máu, bệnh vừa xơ động mạch xuất hiện sớm (trước 60 tuổi), tiền sử gia đình có người mắc bệnh động mạch hoặc cholesterol máu > 240 mg/dL (> 6.2 mmol/L). Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thành phần lipid máu: cholesterol toàn phần (TC), TGs, HDL-cholesterol (HDL-C) và LDL-cholesterol (LDL-C).

Định lượng các thành phần lipid máu: TC, TGs, HDL-C được định lượng trực tiếp; nồng độ TC và TG phản ánh cholesterol và TGs trong các lipoprotein lưu hành, bao gồm chylomicrons, VLDL, IDL, LDL, và HDL. Nồng độ TC thay đổi khoảng 10% và TGs biến đổi tới 25% giữa các ngày khác nhau ngay cả trong điều kiện bình thường. TC và HDL-C có thể xét nghiệm khi bệnh nhân không đói (nonfasting), tuy nhiên người ta thường xét nghiệm khi đói để đạt độ chính xác tối đa và chắc chắn. Không nên làm xét nghiệm khi bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính, nhất là viêm nhiễm vì lúc này TGs thường tăng và cholesterol thường giảm. Các thành phần lipid máu có thể thay đổi trong thời gian 30 ngày sau nhồi máu cơ tim cấp, tuy nhiên kết quả xét nghiệm trong vòng 24h sau khi bị nhồi máu cơ tim cấp vẫn có giá trị hướng dẫn điều trị bằng thuốc hạ lipid máu.

Nồng độ LDL-C thường được bằng công thức $LDL-C = TC - [HDL-cholesterol + (TGs \div 5)]$ (Công thức Friedewald). Tuy nhiên cần nhớ là công thức này chỉ áp dụng khi TGs < 400 mg/dL và bệnh nhân xét nghiệm khi đói. Khi TGs > 400 mg/dL, người ta phải định lượng LDL-C bằng phương pháp siêu ly tâm hoặc miễn dịch phóng xạ (immunoassay method).

Các xét nghiệm khác: glucose máu khi đói, SGOT, SGPT, creatinine, TSH và protein niệu - nên được xét nghiệm cho hầu hết các bệnh nhân mới được chẩn đoán rối loạn lipid máu và những bệnh nhân có các thành phần lipid máu biến đổi theo chiều hướng xấu đi không giải thích được. Ngoài ra cũng nên định lượng C-reactive protein (CRP) và homocysteine nếu điều kiện cho phép.

Sàng lọc: Xét nghiệm các thành phần lipid máu khi đói (TC, TGs, HDL-C, LDL-C) nên được chỉ định cho người trưởng thành trên ≥ 20 tuổi và nhắc lại sau mỗi 5 năm. Xét nghiệm các thành phần lipid máu được làm khi đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như:

- ◆ Tiểu đường
- ◆ Hút thuốc lá
- ◆ Tăng huyết áp
- ◆ Tiền sử gia đình có người trẻ mắc BMV (nam < 55 tuổi, nữ < 65 tuổi ở thế hệ thứ nhất)

Điều trị

Những nguyên tắc chung

1. Xét nghiệm lipoprotein khi đói và đánh giá mức độ rối loạn lipid máu theo NCEP ATP III (bảng 2).
2. Xác định BMV hoặc các bệnh lý tương đương BMV (nếu có xem bảng 3)
 - BMV gồm: tiền sử NMCT, đau thắt ngực ổn định và không ổn định, BMV tiến triển hoặc bằng chứng thiếu máu cơ tim qua thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng.
 - Các bệnh lý tương đương BMV gồm:
 - Tiểu đường
 - Bệnh mạch máu ngoại vi
 - Phình động mạch chủ bụng
 - Bệnh động mạch cảnh có triệu chứng
 - Cơn đột quỵ não thoáng qua (TIA)
 - ≥ 2 yếu tố nguy cơ BMV trở lên phối hợp với dự kiến nguy cơ 10 năm của BMV $> 20\%$ (xem mục 4 và bảng 4, 5).
3. Xác định những yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh mạch vành:
 - ◆ Hút thuốc lá
 - ◆ Tăng huyết áp (HA $\geq 140/90$ hoặc đang dùng thuốc hạ áp)
 - ◆ HDL thấp (≤ 40 mg/dL [1.03 mmol/L])
 - ◆ Tiền sử gia đình có người trẻ mắc BMV (nam < 55 tuổi, nữ < 65 tuổi ở thế hệ thứ nhất)
 - ◆ Tuổi (nam ≥ 45 , nữ ≥ 55)
4. Nếu có ≥ 2 nguy cơ quan trọng của BMV nhưng chưa mắc BMV hoặc các bệnh lý tương đương BMV, đánh giá thêm nguy cơ 10 năm của NMCT hoặc tử vong do NMCT theo bảng nguy cơ của Framingham (xem bảng 5,6).
5. Điều trị rối loạn lipid máu ở trẻ em còn nhiều ý kiến tranh luận: chế độ ăn khó áp dụng và không có nhiều bằng chứng cho thấy giảm lipid máu ở trẻ em có tác dụng phòng ngừa bệnh tim mạch khi lớn lên. Tính an toàn và hiệu quả sử dụng thuốc hạ lipid máu dài ngày vẫn còn là một câu hỏi. Tuy nhiên Viện Hàn Lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (American Academy of Pediatrics) khuyến cáo điều trị cho một số trẻ có nồng độ LDL-C cao.
6. Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào những rối loạn đặc trưng của các thành phần lipid máu mặc dù có thể nhiều kiểu rối loạn cùng có trên một bệnh nhân. Điều trị luôn bao gồm điều trị THA, tiểu đường, ngừng hút thuốc lá và những bệnh nhân dự kiến nguy cơ 10 năm bị NMCT hay tử vong do NMCT $\geq 10\%$ nên được dùng aspirin liều thấp (xem bảng 4, 5).

Tăng LDL-C: với người trưởng thành, ATPIII khuyến cáo điều trị cho những người có một trong những tình trạng sau:

- ◆ Tăng LDL-C và tiền sử mắc BMV
- ◆ Có nguy cơ mắc biến cố tim mạch trong tương lai giống như những biến cố của BMV (những bệnh lý tương đương BMV như tiểu đường, phình động mạch chủ bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh động mạch cảnh có triệu chứng)
- ◆ ≥ 2 yếu tố nguy cơ BMV

ATPIII khuyến cáo LDL-C của những bệnh nhân này nên dưới 100 mg/dL tuy nhiên nhiều bằng chứng cho thấy LDL-C < 70 mg/dL nên là mục tiêu lựa chọn cho những bệnh nhân nguy cơ rất cao ví dụ bệnh nhân mắc BMV và bị tiểu đường, bệnh nhân có nguy cơ cao nhưng không kiểm soát được yếu tố nguy cơ như vẫn hút thuốc lá, đường máu không ổn định, bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa hoặc đang bị hội chứng mạch vành cấp tính. Liều lượng thuốc cần điều chỉnh sao cho LDL-C giảm 30 - 40% (bảng 6).

Bảng 2 - Đánh giá các mức độ rối loạn lipid máu theo NCEP ATP III (2001)

Xét nghiệm lipoproteins lúc đói (mg/dL):	
TC (mmol/L)	
< 200 (<5.17)	Bình thường
200–239 (5.17–6.18)	Giới hạn cao
≥ 240 (≥ 6.20)	Cao
LDL-cholesterol	
< 100 (<2.58)	Tối ưu
100–129 (2.58–3.33)	Gần tối ưu
130–159 (3.36–4.11)	Giới hạn cao
160–189 (4.13–4.88)	Cao
≥ 190 (≥ 4.91)	Rất cao
HDL-cholesterol	
< 40 (< 1.03)	Thấp
≥ 60 (≥ 1.55)	Cao
TG	
< 150 (< 1.695)	Bình thường
150–199 (1.695–2.249)	Giới hạn cao
200–499 (2.26–5.639)	Cao
≥ 500 (≥ 5.65)	Rất cao

Bảng 3. Mục tiêu LDL-C và ngưỡng điều trị*

Đặc điểm nguy cơ	Bắt đầu thay đổi lối sống nếu	Điều trị bằng thuốc nếu	LDL mục tiêu*
Nguy cơ thấp: không có BMV hoặc tương đương BMV và < 0-1 yếu tố nguy cơ	LDL \geq 160 mg/dL (\geq 4.1 mmol/L)	\geq 190 mg/dL (\geq 4.9 mmol/L) (xem xét dùng thuốc nếu LDL từ 160-189 mg/dL [4.13–4.88 mmol/L]).	<160 mg/dL (<4.1 mmol/L)
Nguy cơ trung bình: Không có BMV hoặc tương đương BMV và \geq 2 YTNC với NC 10 năm dự kiến <10%	LDL \geq 130 mg/dL (\geq 3.4 mmol/L)	\geq 160 mg/dL (\geq 4.1 mmol/L)	<130 mg/dL (<3.4 mmol/L)
Nguy cơ trung bình cao: Không mắc BMV hoặc tương đương BMV và \geq 2 YTNC và NC 10 năm dự kiến 10-20%	LDL \geq 130 mg/dL (\geq 3.4 mmol/L)	\geq 130 mg/dL (\geq 3.4 mmol/L)	<130 mg/dL (<3.4 mmol/L) (mục tiêu lựa chọn <100 mg/dL)
Nguy cơ cao: BMV hoặc tương đương BMV	LDL \geq 100 mg/dL (\geq 2.6 mmol/L)	\geq 100 mg/dL (\geq 2.6 mmol/L)	<100 mg/dL (<2.6 mmol/L) (mục tiêu lựa chọn <70 mg/dL)

Theo: Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. May 2001; NIH publication 01-3670.

Đối với trẻ em, AAP khuyến cáo điều trị bằng chế độ ăn cho những trẻ em có nồng độ LDL-C > 110 mg/dL. Thuốc hạ lipid máu có thể chỉ định cho trẻ em > 8 tuổi và mắc một trong những tình trạng sau:

- ◆ Đáp ứng kém với phương pháp điều chỉnh chế độ ăn, LDL-cholesterol \geq 190 mg/dL và gia đình không có người sớm mắc bệnh tim mạch
- ◆ LDL-cholesterol \geq 160 mg/dL và gia đình có người sớm mắc bệnh tim mạch hoặc \geq 2 yếu tố nguy cơ sớm mắc bệnh tim mạch.

Ngoài tiền sử gia đình và tiểu đường, những yếu tố nguy cơ tim mạch ở trẻ em còn có hút thuốc lá, THA, HDL-cholesterol thấp (< 35 mg/dL), béo phì và ít hoạt động thể lực. Điều trị giảm LDL-C cho mọi lứa tuổi bao gồm biện pháp thay đổi lối sống, dùng thuốc và thực phẩm bổ sung.

Thay đổi lối sống bao gồm chế độ ăn và tập luyện. Thay đổi chế độ ăn gồm giảm lượng cholesterol và chất béo bão hòa trong khẩu phần ăn; tăng lượng chất xơ và hỗn hợp carbohydrates; duy trì cân nặng ở mức lý tưởng. Thời gian đánh giá hiệu quả các biện pháp thay đổi lối sống thường từ 2 - 3 tháng.

Nếu biện pháp thay đổi lối sống không mang lại hiệu quả mong đợi thì cần phối hợp điều trị bằng thuốc hạ lipid máu. Tuy nhiên nếu LDL-C quá cao (> 200 mg/dL [$>$ 5.2 mmol/L]) và nguy cơ tim mạch cao thì nên phối hợp điều trị bằng thuốc ngay từ đầu.

Statins là thuốc nên được lựa chọn để làm giảm LDL-C; thuốc đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch. Statins ức chế men hydroxymethylglutaryl CoA là một men chìa khóa trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Thuốc làm giảm LDL-C tới 60% và làm tăng nhẹ HDL, giảm vừa phải TGs. Statins còn có khả năng làm giảm quá trình viêm của nội mạc mạch máu do kích thích sản xuất endothelial nitric oxide. Bên cạnh đó thuốc còn có nhiều lợi ích khác đối với hệ tim mạch. Tác dụng phụ không nhiều, thường gặp hơn cả là tăng men gan, viêm cơ hoặc tiêu cơ vân. Cần lưu ý rằng có những trường hợp nhiễm độc cơ do thuốc nhưng men CK không tăng. Tác dụng không mong muốn

thường xuất hiện ở những người già đa bệnh lý và thường đang được điều trị bằng một số thuốc khác. Có thể tránh được những tác dụng không mong muốn của thuốc bằng cách dùng liều thấp hoặc chuyển sang dùng một loại statin khác với loại đang dùng. Độc tính đối với cơ thường xảy ra khi phối hợp điều trị statin với một số loại thuốc như thuốc ức chế cytochrome P3A4 (ví dụ kháng sinh thuộc họ macrolide, kháng sinh chống nấm azole và cyclosporine), các loại fibrates, nhất là gemfibrozil (Lopid). Đặc tính của statins khác nhau chút ít nên việc lựa chọn thuốc nên dựa trên đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh (bảng 6).

Thuốc gắn a xít mật (bile acid sequestrants) ngăn cản hấp thu mật từ ruột, tác động vào cơ chế điều hòa ngược của các thụ thể LDL thu nhận cholesterol lưu hành để sản xuất mật. Nhựa gắn a xít mật có tác dụng làm giảm tử vong do nguyên nhân tim mạch. Thuốc gắn a xít mật thường được dùng phối hợp với statins hoặc a xít nicotinic để tăng cường tác dụng giảm LDL-C. Đây cũng là thuốc được lựa chọn đối với trẻ em và phụ nữ có thai hoặc chuẩn bị có thai. Thuốc được coi là an toàn nhưng được sử dụng hạn chế do có một số tác dụng phụ như buồn nôn, táo bón và chuột rút. Thuốc còn có thể làm tăng TGs nên không dùng cho bệnh nhân tăng triglycerides. Cholestyramine (Questran), colestipol (Colestid) tương tác với sự hấp thu của một số thuốc nhất là thiazides, β -blockers, warfarin, digoxin, thyroxine, vì thế nên uống thuốc 4h trước khi uống các thuốc này hoặc 1h sau khi dùng các thuốc nói trên (bảng 6).

Thuốc ức chế hấp thu cholesterol, như ezetimibe (Zetia), ức chế sự hấp thu cholesterol và phytosterol của ruột. Ezetimibe thường làm giảm LDL-cholesterol từ 15 - 20% và làm tăng nhẹ HDL, giảm vừa phải TGs. Ezetimibe có thể dùng đơn trị liệu cho những bệnh nhân không dung nạp với statins hoặc dùng phối hợp với statins đối với những bệnh nhân đã dùng liều tối đa statin nhưng không giảm được LDL-C. Tác dụng phụ của thuốc ít gặp.

Thực phẩm bổ sung có tác dụng giảm LDL-C gồm bổ sung chất xơ, các loại bơ thực vật và một số sản phẩm khác chứa sterols thực vật (sitosterol và campesterol) hoặc stanols. Những thực phẩm này có thể làm giảm 10% LDL-C do cạnh tranh di chuyển với cholesterol từ niêm mạc ruột non. Không có tác động đối với HDL và TGs.

Một số kỹ thuật tiên tiến hiện đang áp dụng cho những bệnh nhân rối loạn lipid máu nặng (LDL-C > 300 mg/dL) kháng với những phương pháp điều trị thường quy, thường có tính gia đình gồm lọc LDL huyết tương (LDL apheresis), nối ruột - mật (ileal bypass) nhằm ngăn chặn hấp thu a xít mật, ghép gan (cấy ghép thụ thể LDL), tạo luồng thông cửa - chủ (portocaval shunting) trong đó lọc LDL huyết tương được lựa chọn nhiều hơn cả do tính dung nạp và độ an toàn cao của phương pháp.

Các phương pháp điều trị trong tương lai làm giảm LDL bao gồm tăng sinh thể peroxi (peroxisome proliferator) là một cách hoạt hóa các thụ thể đối kháng có đặc tính giống thiazolidone (thiazolidinedione-like property) và fibrate (fibrate-like property), hoạt hóa thụ thể LDL, LPL và phức hợp apo E. Sản xuất vắc-xin cholesterol (đưa vào cơ thể kháng thể kháng LDL và tăng cường đào thải LDL từ huyết tương), chuyển đổi gen đã và đang được nghiên cứu và có thể sẽ sớm đưa vào ứng dụng trong thời gian gần đây.

Tăng triglycerides: Mặc dù chưa khẳng định tăng TGs là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh tim mạch không người ta thấy tăng TGs thường hay đi kèm một số bệnh lý gây ảnh hưởng nhiều đến sự hình thành và tiến triển của bệnh tim mạch như bệnh tiểu đường, hội chứng chuyển hóa. Phần lớn các ý kiến hiện nay đều cho rằng giảm TGs máu là một biện pháp có lợi. Không có giới hạn TGs mục tiêu nhưng TGs < 150 mg/dL (< 1.7 mmol/L) nói chung là giới hạn mong muốn (bảng 2). Không có khuyến cáo chuyên biệt về điều chỉnh TGs máu đối với trẻ em.

Bảng 4. Bảng tính nguy cơ Framingham đối với nam

Tuổi	Số điểm									
	20-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
Điểm tuổi	-9	-4	0	3	6	8	10	11	12	13
TC (mg/dL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<160	4	4	3	3	2	2	1	1	0	0
160-199	7	7	5	5	3	3	1	1	0	0
200-239	9	9	6	6	4	4	2	2	1	1
240-279	11	11	8	8	5	5	3	3	1	1
≥280										
Hút thuốc lá										
Không	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Có	8	8	5	5	3	3	1	1	1	1
HDL (mg/dL)										
60						-1				
50-59						0				
40-49						1				
<40						2				
HATT (mmHg)										
<120										
120-129										
130-139										
140-159										
≥160										

Điểm cho nguy cơ 10 năm của NMCT hoặc tử vong do NMCT (%): < 0 điểm=<1%; 0-4 điểm=1%, 5-6 điểm=2%, 7 điểm=3%, 8 điểm=4%, 9 điểm=5%, 10 điểm=6%; 11 điểm=8%; 12 điểm=10%; 13 điểm=12%; 14 điểm=16%; 15 điểm=20%; 16 điểm=25%; 17 điểm=>30%; TC=cholesterol toàn phần; HATT=huyết áp tâm thu.

Bảng 6. Thuốc hạ lipid máu

Thuốc	Liều lượng (người lớn)	Ghi chú
Atorvastatin	10–80 mg uống mỗi ngày	Giảm LDL-C (+++), tăng HDL-C, giảm TGs (+) Không bài tiết qua thận, nửa đời sống dài Liều cần để giảm 30–40% LDL-C: 10 mg
Fluvastatin	20–80 mg (uống 1 lần/ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ)	Hiệu quả thấp nhất, không đào thải qua thận Liều lượng cần thiết để giảm 30–40% LDL-C: 40–80 mg.
Lovastatin	20–80 mg (uống) một lần/ngày trong khi ăn	Liều lượng cần thiết để giảm 30–40% LDL-C: 40 mg
Pravastatin	10–80 mg uống 1 lần/ngày	Liều lượng cần thiết để giảm 30–40% LDL-C: 40 mg
Rosuvastatin	5–40 mg uống 1 lần/ngày	Hiệu quả mạnh nhất, nửa đời sống dài Liều lượng cần thiết để giảm 30–40% LDL-C: 5–10 mg
Simvastatin	5–80 mg uống 1 lần/ngày vào buổi tối	Liều lượng cần thiết để giảm 30–40% LDL-C: 20–40 mg
Nicotinic acid (niacin)	500 - 1000 mg 2 lần/ngày khi đi ngủ	- Tăng HDL; giảm TGs (liều thấp), LDL-C (liều cao hơn) và Lp(a) (kèm theo) - Những ADR thường gặp: nóng bừng mặt, rối loạn dung nạp glucose máu, tăng a xít uric - Aspirin và dùng trong khi ăn có thể làm giảm triệu chứng nóng bừng mặt.
Thuốc gắn a xít mật		Giảm LDL-C (tác dụng chính), tăng nhẹ HDL (tác dụng thêm), có thể làm tăng TGs
◆ Cholestyramine	Uống 4 g 1–6 lần/ngày trong khi ăn	—
◆ Colesevelam	2.4 – 4.5 g uống 1 lần/ngày trong khi ăn	—
◆ Colestipol	5–30 g uống 1 lần/ngày trong khi ăn	—
Fibrates		Giảm TGs và VLDL, tăng HDL, có thể gây tăng LDL-C (ở bệnh nhân tăng TGs)
◆ Bezafibrate	200 mg uống 3 lần/ngày hoặc 400 mg uống 1 lần/ngày	Giảm liều khi suy thận Không lưu hành tại Mỹ
◆ Ciprofibrate	100–200 mg uống 1 lần/ngày	Không lưu hành tại Mỹ
◆ Fenofibrate	67–201 mg uống 1 lần/ngày	Giảm liều khi suy thận Có thể là fibrate an toàn nhất khi dùng phối hợp với Statin
◆ Gemfibrozil	600 mg uống 2 lần/ngày	Giảm liều khi suy thận
Thuốc ức chế hấp thu cholesterol		Giảm LDL-C (tác dụng chính), tăng nhẹ HDL-C

Ezetimibe 10 mg uống 1 lần/ngày —

Thực phẩm bổ sung

- ◆ Omega-3 acid ethyl esters 3–4 g mỗi ngày (4 viên) Chỉ làm giảm TGs

Thuốc phối hợp

Phối hợp tác dụng của 2 thuốc

- ◆ Ezetimibe + simvastatin Ezetimibe 10 mg + simvastatin 10, 20, 40, hoặc 80 mg uống 1 lần/ngày Không khuyến cáo là thuốc lựa chọn đầu tiên
- ◆ Niacin + lovastatin - Niacin 500 mg + lovastatin 20 mg uống 1 lần/ngày
- Niacin 2000 mg + lovastatin 40 mg uống 1 lần/ngày
- ◆ Niacin + simvastatin - Niacin 500 mg + simvastatin mg uống 1 lần/ngày khi đi ngủ (liều khởi đầu) hoặc
- niacin 750 hoặc 1000 mg + simvastatin 20 mg uống 1 lần/ngày khi đi ngủ

HDL = lipoprotein phân tử lượng cao; HDL-C = HDL-cholesterol; LDL = lipoprotein phân tử lượng thấp; LDL-C = LDL-cholesterol; Lp(a) = lipoprotein a ; TG = triglyceride. ADR: tác dụng không mong muốn.

Chiến lược điều trị toàn diện gồm các biện pháp thay đổi lối sống, tăng cường vận động thể lực, giảm cân nặng nếu thừa cân, hạn chế đường và bia rượu. Nên ăn dầu cá có hàm lượng ω -3 cao từ 3 - 4 lần/tuần. Những bệnh nhân có nồng độ TGs rất cao nên được dùng thuốc ngay khi có chẩn đoán để tránh nguy cơ viêm tụy cấp.

Fibrates làm giảm TGs khoảng 50%. Thuốc có lẽ kích thích LPL nội mạc, làm tăng quá trình oxy hóa a xít béo tại gan và cơ, làm giảm tổng hợp VLDL từ gan. Thuốc có thể làm tăng HDL tới 20%. Fibrates có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn tại hệ tiêu hóa như khó tiêu, đau bụng và tăng men gan. Thuốc có thể gây sỏi mật nhưng hiếm gặp. Fibrates có thể gia tăng độc tính đối với cơ khi dùng phối hợp với statins và tăng cường tác dụng của thuốc chống đông loại kháng vitamin K (Coumadin).

Nicotinic acid có thể sử dụng làm giảm TGs (xem phần HDL thấp ở dưới).

Statins có thể được chỉ định cho những bệnh nhân có nồng độ TGs < 500 mg/dL và tăng LDL-C; statins có thể giảm cả LDL-cholesterol và TGs thông qua tác dụng giảm VLDL. Nếu chỉ có TGs tăng thì fibrates là thuốc nên lựa chọn.

A xít béo Omega-3 liều cao (1 - 6 g/ngày eicosapentaenoic acid [EPA] và docosahexaenoic acid [DHA]) có thể có tác dụng làm giảm TGs. A xít béo ω -3 EPA và DHA là thành phần hoạt hóa của dầu cá hoặc viên ω -3. Tác dụng không mong muốn của thuốc là ợ hơi và ỉa chảy. Những tác dụng không mong muốn này có thể hạn chế được bằng cách uống trong khi ăn và chia thành các liều nhỏ (ví dụ 2 - 3 lần/ngày). A xít béo Omega-3 có thể được dùng phối hợp với những phương pháp điều trị hạ lipid máu khác.

HDL thấp: Điều trị làm tăng HDL-C có thể làm giảm nguy cơ tử vong nhưng dữ liệu chứng minh vẫn còn hạn chế. ATPIII khuyến cáo HDL-C được coi là thấp nếu < 40 mg/dL [< 1.04 mmol/L]; không có khuyến cáo chuyên biệt về HDL mục tiêu và những biện pháp nhằm làm tăng nồng độ HDL chỉ tiến hành sau khi đã đạt

Rối loạn lipid máu 2010 - Dr. Tạ Mạnh Cường - <http://www.cardionet.vn>

được nồng độ LDL-C mục tiêu. Trên thực tế điều trị giảm LDL-C và TGs có thể làm tăng HDL-C. Không có khuyến cáo chuyên biệt về điều trị HDL-C thấp ở trẻ em.

Các biện pháp điều chỉnh giúp tăng HDL-C bao gồm thay đổi lối sống (chế độ ăn, tập luyện). Rượu, bia và các đồ uống có cồn làm tăng HDL-C nhưng được khuyến cáo như một biện pháp điều trị thường quy do có nhiều tác dụng không tốt khác. Thuốc được sử dụng nếu các biện pháp nói trên không hiệu quả.

A xít Nicotinic (*niacin*) là chất làm tăng HDL-C hiệu quả nhất. Cơ chế tác động hiện còn chưa rõ nhưng hình như thuốc làm tăng sản xuất HDL-C và ức chế thanh thải HDL. Niacin (Niacor, Nispan, Slo-Niacin) còn làm giảm TGs và với liều 1500 - 2000 mg/ngày thuốc làm giảm LDL-cholesterol. Niacin có thể gây nóng bừng mặt, ngứa, buồn nôn và nôn, tăng men gan và đôi khi gây suy gan, kháng insulin, tăng a xít uric máu. Có thể phòng ngừa một số tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa của thuốc (nôn, buồn nôn) bằng aspirin liều thấp. Thuốc còn có thể làm tăng nồng độ homocysteine. Ở những bệnh nhân tăng LDL-C và giảm HDL-C ở mức vừa phải thì niacin phối hợp với statin có thể mang lại hiệu quả phòng ngừa bệnh tim mạch.

Điều trị rối loạn lipid máu do các nguyên nhân thứ phát: Điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tiểu đường luôn luôn phải đặt biện pháp thay đổi lối sống lên hàng đầu, phối hợp với statin làm giảm LDL-cholesterol, fibrate làm giảm TGs hoặc phối hợp cả hai loại thuốc nói trên. Quan điểm hiện nay nên dùng thuốc hạ lipid máu loại statin cho tất cả bệnh nhân tiểu đường trên 40 tuổi ngay cả khi các thành phần lipid máu bình thường. Metformin làm giảm TGs nên có thể lựa chọn điều trị hơn nhiều thuốc khác ở bệnh nhân tiểu đường. Một số thiazolidinediones (TZDs) làm tăng cả HDL-cholesterol và LDL-cholesterol và giảm TGs góp phần làm giảm kích thích mảng xơ động mạch. Bệnh nhân có nồng độ TGs rất cao và đường máu khó kiểm soát thì nên điều trị bằng Insulin vì có thể kiểm soát đường máu tốt hơn các thuốc dùng theo đường uống.

Điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân suy thận hay mắc bệnh gan mật mạn tính cần được phối hợp điều trị bệnh nguyên nhân và điều trị rối loạn lipid máu. Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân suy tuyến giáp cần được điều trị bằng hóc môn giáp trạng. Giảm liều hoặc ngừng thuốc hạ lipid máu khi yếu tố bệnh sinh được giải quyết.

Theo dõi điều trị: Nồng độ lipid máu cần được kiểm tra định kỳ sau khi bắt đầu điều trị. Không có dữ liệu nghiên cứu về thời gian làm lại xét nghiệm cố định là bao nhiêu lâu nhưng trên thực hành lâm sàng người ta thường xét nghiệm lại sau 2-3 tháng điều trị hoặc mỗi khi thay đổi thuốc điều trị và kiểm tra xét nghiệm mỗi năm 1 – 2 lần kể từ khi lipid máu ổn định.

Mặc dù tần suất gặp các biến chứng nhiễm độc gan và cơ với statin là thấp (0.5 to 2% tổng số người dùng thuốc) nhưng các khuyến cáo đều nhấn mạnh nên xét nghiệm chức năng gan và men CK trước khi cho bệnh nhân dùng thuốc. Kinh nghiệm của nhiều bác sĩ thực hành là xét nghiệm lại cho bệnh nhân sau 4 - 12 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và sau đó nếu lâm sàng ổn định thì xét nghiệm mỗi năm 1-2 lần. Chỉ ngừng statin khi men gan tăng gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường. Men cơ (CK) không nhất thiết phải xét nghiệm thường xuyên trừ khi bệnh nhân có biểu hiện đau cơ hoặc các triệu chứng khác về cơ (chuột rút, dị cảm). Nếu nghi ngờ bệnh cơ do statin, cần ngừng thuốc ngay và xét nghiệm men CK. Khi hết triệu chứng của bệnh cơ, có thể tiếp tục điều trị rối loạn lipid máu với liều statin thấp hơn hoặc chuyển sang dùng một loại statin khác. Một số tác giả cho biết dùng statin ngắt quãng, thậm chí chỉ dùng 1 lần mỗi tuần cũng còn tốt hơn là không bao giờ dùng statin cho những bệnh nhân rối loạn lipid máu, nguy cơ tim mạch cao nhưng không dung nạp với nhiều loại statin cho dù với liều rất thấp.

Tài liệu tham khảo

1. Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. May 2001; NIH publication 01-3670.

Rối loạn lipid máu 2010 - Dr. Tạ Mạnh Cường - <http://www.cardionet.vn>

2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227–239, 2004.