1. **ĐẠI CƯƠNG**
2. **NGUYÊN NHÂN**
3. **CHẨN ĐOÁN**
4. **ĐIỀU TRỊ**

**XỬ TRÍ RỐI LOẠN LIPID MÁU:**

**4.1 Đánh giá tình trạng RLLM & các YTNC tim mạch đi kèm:**

Thời điểm, cách thức và mức độ xử trí RLLM tùy thuộc vào tình trạng RLLM và các YTNC tim mạch đi kèm. Do vậy, cần đánh giá tình trạng RLLM & các YTNC tim mạch đi kèm trong xử trí RLLM.

Người ≥ 20 tuổi cần xét nghiệm lipid máu (CT, LDL-C, HDL-C, TG) ít nhất mỗi 5 năm 1 lần

**MỨC ĐỘ RLLM THEO NCEP-ATP III**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lipid** | **Mức độ tối ưu/gần tối ưu (mg%)** | **Mức độ nguy cơ cao giới hạn (mg%)** | **Mức độ nguy cơ cao/rất cao (mg%)** |
| CT | < 200 | 200 - 239 | ≥ 240 |
| HDL-C | ≥ 60 | 40 – 59 (nam)50 – 59 (nữ) | < 40 (nam)< 50 (nữ) |
| LDL-C | < 100 tối ưu(100 – 129 gần tối ưu) | 130 - 159 | 160 – 189 cao≥ 190 rất cao |
| TG | < 150 | 150 - 199 | 200 – 499 cao≥ 500 rất cao |

**Đánh giá các nguy cơ tim mạch** đi kèm: theo 4 bước:

1. Xác định có / không có bệnh động mạch vành (BMV):

Tiền căn NMCT cấp, bằng chứng của NMCT yên lặng hay bệnh tim thiếu máu cục bộ, tiền căn đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ) hay ĐTNÔĐ và tiền căn có thủ thuật động mạch vành (nong mạch vành (PCI), phẫu thuật bắc cầu (CABG))

1. Xác định có / không có YTNC tương đương BMV như:
* Đái tháo đường (ĐTĐ)
* Bệnh động mạch ngoại biên
* Phình động mạch chủ bụng
* Bệnh của động mạch cảnh có triệu chứng như cơn thoáng thiếu máu não (TIA), đột quỵ có nguồn gốc do động mạch cảnh, hay hẹp > 50% ĐMC trên chụp ĐM / siêu âm
* Bệnh thận mạn (CKD)
* Nguy cơ BMV trong 10 năm tới > 20%
1. Đếm các YTNC tim mạch đã có:
* Hút thuốc lá
* THA (HA ≥ 140/90mmHg hay đang điều trị thuốc hạ HA)
* HDL-C thấp (< 40mg%)
* Tiền căn gia đình có BMV sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 65 tuổi, thế hệ thứ nhất)
* Tuổi ( nam ≥ 45, nữ ≥ 55 tuổi)
1. Ở người có ≥ 2 YTNC tim mạch, đánh giá nguy cơ BMV 10 năm theo thang điểm

Framingham: < 10%, 10 – 20%, > 20% (xem phụ lục bên dưới)

Các YTNC khác gồm: béo phì, ít vận động thể lực, chế độ ăn gây XVĐM, tăng lipoprotein (a), tăng homocysteine, các yếu tố tiền viêm và tiền đông, không dung nạp glucose, các biểu hiện của XVĐM dưới mức lâm sàng

**4.2 Xử trí:**

Dùng phương pháp điều trị thay đổi lối sống phối hợp với điều trị bằng thuốc để đạt được các mục tiêu điều trị theo từng loại RLLM và theo từng nhóm đối tượng nguy cơ

* + 1. **Khi LDL-C cao:**

**Khuyến cáo điều trị RLLM theo mức độ LDL-C**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Loại NC** | **Mục tiêu LDL-C** | **Mức LDL-C cần TĐLS** | **Mức LDL-C cần dùng thuốc** |
| NC cao(BMV hay tương đương BMV) | < 100 mg%Tối ưu < 70 mg% | ≥ 70 mg% | ≥ 100 mg% |
| NC trung bình – cao (≥ 2 YTNC và NC 10 năm 10 – 20%) | < 130 mg%Tối ưu < 100 mg% | ≥ 100 mg% | 100 – 129 mg% |
| NC trung bình(≥ 2 YTNC và NC 10 năm < 10%) | < 130 mg% | ≥ 130 mg% | ≥ 160 mg% |
| NC thấp (≤ 1 YTNC) | < 160 mg% | ≥ 160 mg% | ≥ 190 mg% |

**4.2.2 Khi Triglyceride cao:**

- Đưa LDL-C về mức mục tiêu trước

- Nếu TG ≥ 500 mg%, ưu tiên đưa TG về mức mục tiêu trước sau đó mới điều chỉnh mức LDL-C

- Khi đã đưa LDL-C về mức mục tiêu mà TG còn cao (200 – 499 mg%) thì việc điều trị tập trung vào mục tiêu của “non HDL-C”. “non HDL-C” là tổng của LDL-C & VLDL-C và thường được tính như sau:

CT = HDL-C + LDL-C + VLDL-C

→ “non HDL-C” = CT – HDL-C

**Khuyến cáo điều trị RLLM theo mức độ “non HDL-C”**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Loại NC** | **Mục tiêu LDL-C** | **Mục tiêu “NON HDL-C”** |
| NC cao(BMV hay tương đương BMV) | < 100 mg%Tối ưu < 70 mg% | < 130 mg% |
| NC trung bình – cao (≥ 2 YTNC và NC 10 năm: 10 – 20%) | < 130 mg%Tối ưu < 100 mg% | < 160 mg% |
| NC trung bình(≥ 2 YTNC và NC 10 năm < 10%) | < 130 mg% | < 160 mg% |
| NC thấp( 0 – 1 YTNC) | < 160 mg% | < 190 mg% |

**4.2.3 Khi HDL-C thấp (< 40 mg%):** Mức HDL-C mục tiêu tối thiểu cần đạt > 40 mg%

- Đưa LDL-C về mục tiêu trước

- Nếu kèm tăng TG (200 – 499 mg%): phải điều chỉnh “non HDL-C” về mức mục tiêu

- Nếu HDL-C thấp đơn thuần: thay đổi lối sống gồm giảm cân, tăng hoạt động thể lực, ngưng hút thuốc lá,…

- Nếu HDL-C thấp đơn thuần kèm YTNC là BMV hay tương đương BMV thì thay đổi lối sống kết hợp với dùng thuốc (Fibrate hay nicotinic acid) để đưa HDL-C về mục tiêu

**4.3 Phương pháp điều trị RLLM:**

**4.3.1 Điều trị bằng thay đổi lối sống (TĐLS):**

- Giới hạn thời gian không vận động dưới 2 giờ mỗi ngày và tăng thời gian hoạt động mạnh lên hơn 60 phút mỗi ngày. Cần được duy trì đều đặn ít nhất 3 – 4 lần / tuần.

- Ngưng hút thuốc lá, giảm bia rượu

- Giảm cân đến mức lý tưởng (BMI < 22) sẽ làm giảm được LDL-C

- Thay đổi thành phần dinh dưỡng trong chế độ ăn: giảm mỡ bảo hòa, giảm cholesterol bằng cách tránh các loại thức ăn như bơ, trứng, phô mai, sữa toàn phần, kem, tạng súc vật, thịt mỡ, da gà vịt,…

**4.3.2 Điều trị bằng thuốc:**

- Dùng statin để hạ LDL-C, CT. Không dung nạp statins xem xét cho tách acid mật hay niacin

- Dùng fibric acid để hạ TG & làm tăng HDL-C

- Khi cả LDL-C và TG đều cao thì dùng statin để hạ LDL-C trước, trừ khi có TG quá cao (≥ 500 mg%) dễ gây viêm tụy cấp phải dùng fibrate trước

**4.3.3 Các nhóm thuốc điều trị RLLM:**

**1. Statins:**

Nhóm ức chế men HMG-CoA Reductase (Hydroxymethylglutaryl – coenzyme A) gồm: Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin

Ức chế cạnh tranh tổng hợp cholesterol tại gan

Chủ yếu làm giảm 21 – 55% LDL-C, tăng nhẹ HDL-C 2 – 10%, giảm nhẹ TG 6 – 30%

**Những vấn đề cần quan tâm khi sử dụng** nhóm thuốc này:

* Theo dõi chức năng gan định kỳ
* Đau cơ và yếu cơ ở một số bệnh nhân
* Có sự tương tác thuốc tiềm tàng giữa một vài statins (simvastatin, lovastatin, atorvastatin) với các thuốc ức chế CYP450 3A4 như cyclosporine, warfarin và các thuốc ức chế protease → tăng nguy cơ tác dụng bất lợi của statins
* Bệnh cơ / hoại tử cơ ở một vài trường hợp hiếm, nguy cơ tăng khi sử dụng đồng thời với một số thuốc khác
* Liều simvastatin 80mg không còn được khuyến cáo nữa
* Simvastatin không được vượt quá 20mg / ngày khi dùng với amlodipine hay ranolazine
* Nồng độ rosuvastatin / huyết tương của người châu Á có thể cao hơn các nhóm chủng tộc khác
* Có sự tăng nhẹ tỷ lệ ĐTĐ mới phát ở những người điều trị statin tích cực, điều mà xảy ra ở mức nhỏ hơn so với việc giảm biến cố tim mạch đi kèm

**2. Các dẫn xuất Fibric acid** (**Gemfibrozil**, **Fenofibrate**, **Fenofibric acid**)

- Chủ yếu làm giảm TG 20 – 35%, tăng HDL-C 6 – 18% qua kích thích hoạt tính của men lipoprotein lipase.

- Fenofibrate có thể làm giảm CT và LDL-C từ 20 – 25%.

- Làm giảm VLDL-C và LDL-C, do làm tăng chuyển dạng thuận nghịch LDL-C thành dạng sinh xơ vữa yếu bằng cách chuyển phân tử LDL nhỏ thành phân tử LDL lớn hơn

- Fenofibrate làm giảm nồng độ fibrinogen

 Những vấn đề cần quan tâm khi sử dụng nhóm nầy:

* Gemfibrozil có thể làm tăng LDL-C 10 – 15%
* Gây các triệu chứng ở đường tiêu hóa, có thể gây sỏi mật
* Có thể làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông bằng đường uống
* Gemfibrozil có thể làm tăng nồng độ của fibrinogen
* Gemfibrozil và Fenofibrate có thể làm tăng homocysteine độc lập với nồng độ vitamin
* Bệnh cơ / hoại tử cơ khi sử dụng với statin (hiếm), sự tương tác với statin có lẽ yếu khi sử dụng Fenofibrate hay Fenofibric acid
* Fibrates có thể làm tăng creatinine huyết thanh mà không do bởi rối loạn chức năng thận

**3. Niacin (Nicotinic acid):** ( hiện chưa có tại BVQ8)

- Làm giảm LDL-C 10 – 25%, giảm TG 20 – 30%, tăng HDL-C 10 – 35% qua việc giảm tổng hợp tại gan của LDL-C, VLDL-C, giảm lipoprotein (a)

- Chuyển LDL-C thành dạng sinh xơ vữa yếu bằng cách làm tăng kích thước phân tử LDL và vì thế làm giảm số lượng phân tử

Những vấn đề cần lưu ý khi sử dụng:

* Tăng khả năng chứng đỏ bừng da, ngứa, khó chịu ở bụng, độc tính gan (hiếm nhưng có thể trầm trọng), buồn nôn, loét dạ dày
* Liều cao có thể tác động có hại trên đường huyết
* Làm tăng nồng độ acid uric máu có thể dẫn đến gout

**4. Tách acid mật** (**Cholestyramine**, **colestipol**, **colesevelam hydrochloride**)

- Chủ yếu làm giảm LDL-C 15 – 25% bằng cách gắn kết với acid mật ở ruột non

- Colesevelam làm giảm ĐH và HbA1C (≈ 0,5%)

Những điều cần lưu ý khi dùng:

* Có thể làm tăng TG
* Thường gặp các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa khiến BN bỏ điều trị
* Nhiều tương tác thuốc tiềm tàng, ít hơn với colesevelam
* Có thể làm giảm hấp thu acid folic và các vitamin tan trong mỡ như vitamin A, D và K

**5. Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: (Ezetimibe)**

- Chủ yếu làm giảm LDL-C 10 – 18% bằng cách ức chế hấp thu cholesterol ở ruột non và làm giảm sự phân phối đến gan, giảm Apo B 11 – 16%

- Khi kết hợp với statin, làm giảm thêm LDL-C 25%, làm giảm LDL-C toàn bộ 34 – 61%

- Khi kết hợp với fenofibrate, làm giảm LDL-C 20 – 22%, và làm giảm apo B 25 – 26% mà không làm giảm tăng HDL-C

Những điều cần lưu ý khi sử dụng:

* Bệnh cơ / hủy cơ (hiếm)
* Khi sử dụng đồng thời với statin hay fenofibrate, nguy cơ liên quan với những thuốc này vẫn còn (như bệnh cơ, hủy cơ, sỏi mật)

**6. Các acid béo Omega 3:**

Có trong các viên dầu cá, chứa linolenic acid, Eicosapentaenoic acid (EPA) và Docosahexaenoic acid (DHA). Ở liều cao DHA & EPA làm giảm TG do giảm phóng thích lipoproteine giàu TG tại gan, nên được dùng thay thế fibrate hay niacin trong đều trị tăng TG

Liều thông thường 3 – 12 g/ngày tùy khả năng dung nạp và mức độ tăng TG

Cần xác định nồng độ của EPA và DHA trong mỗi viên dầu cá: Lovaza 1g chứa 465 mg EPA và 375 mg DHA.

Liều cao dầu cá làm tăng LDL-C và làm thay đổi nồng độ HDL-C

Icosapent 1g chứa 96% EPA mà không chứa DHA, làm giảm TG mà không làm tăng LDL-C, liều thông thường 4g/ngày

**LIỀU LƯỢNG CÁC THUỐC HẠ LIPID MÁU**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Thuốc  | Liều khởi đầu / ngày | Liều thông thường |
| **STATINS:** Lovastatin Pravastatin Simvastatin Fluvastatin Atorvastatin Rosuvastatin Pitavastatin | 20 mg40 mg20 – 40 mg40 mg10 – 20 mg10 mg2 mg | 10 – 80mg10 – 80mg5 – 80mga20 – 80mg10 – 80mg5 – 40mg2 – 4mg |
| **FIBRATES:** Fenofibrate Gemfibrozil Fenofibric acid | 48 – 145mg1200 mg45 – 135mg | 48 – 145mg1200 mg45 – 135mg |
| **NIACIN:** Phóng thích nhanh Phóng thích kéo dài | 250 mg500 mg | 250 – 3000 mg500 – 2000 mg |
| **TÁCH ACID MẬT:** Cholestyramine Colestipol Colesevelam | 8 – 16 g2 g3,8 g | 4 – 24 g2 – 16 g3,8 – 4,5 g |
| **EZETIMIBE:** Ức chế hấp thu cholesterol | 10 mg | 10 mg |
| **VIÊN PHỐI HỢP:**Ezetimibe / SimvastatinNiacin / Simvastatin phóng thích kéo dài | 10/20 mg500/20 mg | 10/10 – 10/80 mg500/20 – 1000/20 mg |

asimvastatin 80 mg không được chấp nhận cho điều trị, trừ khi BN đang được điều trị hơn 1 năm và không có bệnh cơ

Niacin thường dùng liều cao ≥ 1500 mg/ ngày, tác dụng phụ viêm gan, nhưng ở liều 1 – 2g/ngày ít gặp. Niacin phóng thích kéo dài độc gan hơn loại phóng thích nhanh nhưng dung nạp tốt hơn. Chứng đỏ bừng da, ngứa và phát ban là tác dụng phụ ít gặp ở nhóm phóng thích kéo dài.

**5. RLLM Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN (CKD):**

Các giai đoạn của BTM theo GFR (glomerular filtration rate)

|  |  |
| --- | --- |
| Giai đoạn | Định nghĩa |
| 1 | Tổn thương thận với GFR ≥ 90 ml/phút/1,73m2 |
| 2 | Tổn thương thận với GFR 60 – 89 ml/phút/1,73m2 |
| 3 | GFR 30 – 59 ml/phút/1,73m2 |
| 4 | GFR 15 – 29 ml/phút/1,73m2 |
| 5 | GFR < 15 ml/phút/1,73m2 hay suy thận gđ cuối phải lọc thận / ghép thận |

* Bệnh thận mạn (BTM) được xem là YTNC tương đương BMV
* Các nghiên cứu gần đây cho thấy statin làm giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân, giảm nguy cơ NMCT, đột quỵ, và phần lớn các biến cố tim mạch ở bệnh nhân BTM giai đoạn 1 – 3.
* Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy statin làm chậm tốc độ giảm chức năng thận vừa phải và có lợi trên protein niệu bệnh lý (> 300 mg/ngày). Vì vậy nên dùng statin đơn trị liệu hay phối hợp với ezetimibe để đưa LDL-C < 70 mg% ở bệnh nhân BTM gđ 1 - 4
* BTM gđ 5, nên sử dụng statin liều thấp
* BTM gđ 1 – 2 dung nạp statin an toàn, BTM gđ 3 – 5 dung nạp an toàn với điều chỉnh liều và nên dùng statin loại ít thải qua thận (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin) hay ezetimibe. Cần lưu ý có sự tương tác thuốc tiềm tàng giữa một vài statins (chuyển hóa qua CYP3A4) với các thuốc ức chế CYP450 3A4 như cyclosporine, warfarin và các thuốc ức chế protease dẫn tới tác dụng phụ có hại.
* Fibrate làm tăng creatinine và homocysteine, là các YTNC đối với BMV đã thành lập, mạnh hơn so với gemfibrozil. Fenofibrate không được lọc qua thận, không nên sử dụng ở bệnh nhân có GFR < 50 ml/phút/1,73m2. Liều gemfibrozil đã được ghi nhận giảm tới 600 mg/ngày nếu GFR < 60 ml/phút/1,73m2 và tránh dùng nếu GFR < 15 ml/phút/1,73m2
* Acid béo Omega 3 là loại ít gây tác dụng phụ nhất, có thể dùng để giảm TG ở BN có RLLM hỗn hợp. Liều thường dùng ≥ 4 g/ ngày

**Các khuyến cáo theo KDIGO** (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

**1- Tăng LDL-C:**

- BN BTM ≥ 50 tuổi với GFR < 60 ml/phút/1,73m2 chưa lọc thận hay ghép thận, dùng statin hay viên phối hợp statin/ezetimibe (1A)

- BN BTM ≥ 50 tuổi và GFR ≥ 60 ml/phút/1,73m2, dùng statin (1B)

- BN BTM 18 – 49 tuổi nhưng chưa lọc thận hay ghép thân, dùng statin khi có một trong các dấu hiệu sau (2A):

+ BMV đã thành lập (NMCT hay tái thông mạch vành)

+ ĐTĐ

+ Đột quỵ nhồi máu não trước đó

+ Nguy cơ 10 năm BMV > 10%

-BTM lệ thuộc lọc thận, không khuyến cáo dùng statin hay viên phối hợp statin/ezetimibe (2A)

-BN đã điều trị statin hay viên phối hợp statin/ezetimibe lúc khởi đầu lọc thận, nên dùng tiếp (2C)

-BN ghép thận, khuyến cáo dùng statin (2B)

**2-Tăng Triglyceride**

BN BTM kể cả lọc thận hay ghép thận và tăng TG, chỉ khuyến cáo thay đổi lối sống (2D)

1. **TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN**
2. **TIÊN LƯỢNG BIẾN CHỨNG**
3. **PHÒNG BỆNH**
4. **TÀI LIỆU THAM KHẢO**