

Đánh giá kết quả điều trị hạ lipid máu bằng statin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh mạch vành điều trị ngoại trú

Lê Thanh Minh Triết^{1*}, Lê Văn Chí¹

(1) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Statin là nhóm thuốc hạ LDL-C và dự phòng bệnh tim mạch do vữa xơ ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Nghiên cứu được tiến hành với 2 mục tiêu: (1) Khảo sát đặc điểm lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh mạch vành (2) đánh giá kết quả hạ lipid máu bằng statin. **Đối tượng, phương pháp:** 74 bệnh nhân chia thành 2 nhóm dùng statin cường độ cao và trung bình. Đánh giá đặc điểm lipid máu, kiểm soát lipid máu. **Kết quả:** Phần lớn tăng triglyceride, giảm HDL-C, vừa tăng triglyceride và giảm HDL-C. 59,5% dùng cường độ trung bình mặc dù là đối tượng nguy cơ tim mạch cực kỳ cao. Tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C, non-HDL-C với liệu pháp statin cường độ cao cao hơn so với cường độ trung bình (66,7% với 9,1%; 76,7% với 13,6%). Tỷ lệ tác dụng không mong muốn cơ và gan đều là 2,7%. **Kết luận:** Phần lớn tăng triglyceride, giảm HDL-C, vừa tăng triglyceride và giảm HDL-C. Thực tế, còn nhiều bệnh nhân yếu tố cơ tim mạch cực kỳ cao vẫn được sử dụng liệu pháp statin cường độ cao. Tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C khi dùng statin cường độ cao cao hơn cường độ trung bình. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ và gan thấp.

Từ khóa: đái tháo đường típ 2, bệnh mạch vành, lipid máu, LDL-C, statin.

Evaluating the results of lipid-lowering treatment with statin in outpatients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease

Le Thanh Minh Triet^{1*}, Le Van Chi¹

(1) Internal Medicine department, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Statin has been chosen to control LDL-C level and to prevent atherosclerosis. To evaluate effectiveness of statin, we conducted this research with 2 objectives: (1) Surveying characteristics of lipid profiles in outpatients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease; (2) Evaluating results of statin therapy. **Materials and methods:** 74 patients enrolled were divided into two groups: prescribed statin with high and moderate intensity. Evaluating the lipid profiles and effectiveness of statin. **Results:** Hypertriglyceridemia decreased HDL-C, combination of hypertriglyceridemia and decreased HDL-C were the most popular in both groups. Moderate intensity statin therapy was administered for 44 patients (59.5%) even though they were stratified as extreme risk. The percentage of patients achieving LDL-C, non-HDL-C target with high intensity statin therapy are more than ones with moderate intensity statin (66.7% versus 9.1%; 76.7% versus 13.6%). Percentage of adverse effects related to muscle and liver are 2.7% and 2.7%. **Conclusion:** Hypertriglyceridemia decreased HDL-C, combination of hypertriglyceridemia and decreased HDL-C were the most popular in both groups. In practice, moderate intensity statin therapy was administered to patients who were stratified as extreme risk. The percentage of patients achieving LDL-C, non-HDL-C targets with high intensity statin therapy are more than ones with moderate intensity statin therapy. The percentage of adverse effects related to muscle and liver are low.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, lipid profile, LDL-C, statin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 (ĐTĐ típ 2) làm gia tăng đáng kể nguy cơ bệnh lý mạch vành lên đến 2 - 4 lần so với bệnh nhân không mắc đái tháo đường [1]. Bên cạnh đó, bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tăng gấp 2 lần tỷ lệ tử vong 2 năm sau biến cố nhồi máu cơ tim [1]. Trong

cơ chế bệnh sinh của bệnh mạch vành do vữa xơ ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, LDL-C là lipoprotein chủ yếu tham gia vào quá trình hình thành mảng vữa. Không những vậy, nếu giảm mỗi 1 mmol/L LDL-C thì giảm được 9% tỷ lệ tử vong do các nguyên nhân và 21% tỷ lệ biến cố tim mạch chính [1]. Chính vì vậy, kiểm soát

Tác giả liên hệ: Lê Thanh Minh Triết. Email: ltmtriet@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/12/2023; Ngày đồng ý đăng: 10/9/2024; Ngày xuất bản: 25/9/2024

DOI: 10.34071/jmp.2024.5.15

nồng độ LDL-C là một mục tiêu quan trọng trong dự phòng bệnh động mạch vành do vữa xơ ở bệnh nhân ĐTD típ 2. Hiện nay, statin là nhóm thuốc hạ lipid máu được ưu tiên trong kiểm soát nồng độ LDL-C. Tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu của liệu pháp statin ở bệnh nhân ĐTD típ 2 có bệnh mạch vành nên tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá kết quả điều trị hạ lipid máu bằng statin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh mạch vành điều trị ngoại trú”** với 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát đặc điểm lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh mạch vành điều trị ngoại trú.
2. Đánh giá kết quả điều trị hạ lipid máu bằng statin ở nhóm bệnh nhân này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp tiến cứu, được thực hiện tại phòng khám Nội, bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế trong thời gian 01/6/2022 - 01/10/2023. Tuyển chọn được 74 bệnh nhân ĐTD típ 2 (theo tiêu chuẩn của ADA 2022 – Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ) có kết quả chụp mạch vành hẹp một hoặc vài nhánh động mạch vành có ý nghĩa [2].

Loại trừ những bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu hoặc có chống chỉ định với statin.

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh sử, tiền sử, thăm khám lâm sàng, tham khảo hồ sơ sức khỏe, xét nghiệm cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao), triglyceride đói và ghi nhận thêm HbA1c, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase), CK (creatinine kinase) (nếu có triệu chứng lâm sàng bất thường về cơ: đau cơ) tại thời điểm bắt đầu tham gia vào nghiên cứu (T_0). Các bệnh nhân này được chia làm 2 nhóm: nhóm 1 có 44 bệnh nhân thời điểm T_0 đang sử dụng liệu pháp statin cường độ thấp (với simvastatin 10mg hoặc pravastatin 20mg) và nhóm 2 có 30 bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp statin cường độ trung bình (rosuvastatin 10mg hoặc atorvastatin 20mg) ít nhất 3 tháng trước đó

nhưng chưa đạt mục tiêu LDL-C < 1,42 mmol/L (mục tiêu LDL-C cho đối tượng phân tầng nguy cơ tim mạch cực kỳ cao theo AACE 2020 - Hiệp hội các nhà Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ) [3]. Sau đó, 2 nhóm này được tăng cường liệu pháp statin với nhóm 1 được dùng liệu pháp statin cường độ trung bình (simvastatin 20mg hoặc pravastatin 40mg) và nhóm 2 sử dụng với cường độ cao (rosuvastatin 20mg hoặc atorvastatin 40mg). Trong thời gian nghiên cứu mỗi bệnh nhân chỉ được sử dụng 1 loại thuốc statin duy nhất. Sau 90 ngày (T_{90}), các bệnh nhân được tái khám đánh giá thay đổi các đặc điểm rối loạn lipid máu, tỷ lệ đạt các mục tiêu kiểm soát lipid máu, một số tác dụng không mong muốn khi điều trị với statin.

Các đặc điểm rối loạn lipid máu được đánh giá theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program adult treatment panel III): tăng cholesterol toàn phần: $\geq 5,17$ mmol/L; tăng triglyceride $\geq 1,69$ mmol/L; giảm HDL-C: < 1,03 mmol/L; tăng LDL-C: $\geq 3,36$ mmol/L [15] và đánh giá một số chỉ số sinh vữa xơ như tỷ số LDL-C/HDL-C và tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C.

Đánh giá kiểm soát lipid theo mục tiêu dành cho đối tượng nguy cơ tim cực kỳ cao (có bệnh tim mạch do vữa xơ xác định kèm đái tháo đường típ 2) theo hướng dẫn điều trị của AACE 2020: LDL-C < 1,42mmol/L (< 55mg/dL), non-HDL-C < 2,07mmol/L (< 80mg/dL), triglyceride < 1,69mmol/L (< 150mg/dL) [4].

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu này tuyển được 74 bệnh nhân ĐTD típ 2 có bệnh động mạch vành. Những bệnh nhân này được chia 2 nhóm:

- Nhóm 1: gồm 44 bệnh nhân (59,5%) được tăng cường liệu pháp statin từ thấp lên trung bình.
- Nhóm 2: gồm 30 bệnh nhân (40,5%) được tăng cường liệu pháp statin từ trung bình lên cao.

Và tất cả bệnh nhân trên được ghi nhận đạt tiêu chuẩn tuân thủ sử dụng statin (100,0%) với số ngày có uống statin $\geq 80\%$ tổng số ngày trong khoảng thời gian theo dõi.

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Giới (N = 74)	Nam	41 (55,4%)
	Nữ	33 (44,6%)
Tuổi (tuổi)	70 (65; 79)	

Nhóm tuổi (N =74)	Nhỏ hơn 60 tuổi	6 (8,1%)	
	60 - 69 tuổi	26 (35,1%)	
	70 - 79 tuổi	25 (33,8%)	
	Từ 80 tuổi trở lên	17 (23,0%)	
BMI (Body mass index: chỉ số khối cơ thể) (kg/m²)		23,13 ± 0,70	
Thừa cân - béo phì (BMI ≥ 23kg/m²) (N =74)		44 (59,5%)	
Vòng bụng (cm)	Nam	92 (91;93)	p < 0,05
	Nữ	88 (86,5;89)	
Vòng bụng lớn (N = 74)	Nam ≥ 90cm	35 (85,4%)	
	Nữ ≥ 80cm	33 (100,0%)	
Bệnh kèm (N = 74)	Tăng huyết áp	67 (90,5%)	
	Suy thận mạn	9 (12,2%)	
	Bệnh động mạch ngoại biên	2 (2,7%)	
	Nhồi máu não	3 (4,1%)	
	Suy tim	10 (13,5%)	
Có sử dụng lợi tiểu thiazide		43 (58,1%)	
Có hút thuốc lá	Chung (N = 74)	30 (40,5%)	
	Nam (N = 41)	25 (61,0%)	
	Nữ (N = 33)	5 (15,2%)	

Nam chiếm tỷ lệ đa số. Phần lớn đối tượng tham gia thuộc 2 nhóm tuổi 60 - 69 và 70 - 79 tuổi. Có sự khác biệt về kích thước vòng bụng giữa nam và nữ. Đa số bệnh nhân có vòng bụng lớn, thừa cân.

Tăng huyết áp là bệnh kèm phổ biến nhất. Phần lớn nam giới có hút thuốc lá.

Trong nghiên cứu này, các loại statin được sử dụng: rosuvastatin 18 bệnh nhân (24,3%), pravastatin 21 bệnh nhân (28,4%), atorvastatin 12 (16,2%) và simvastatin 23 (31,1%). Trong đó, nhóm 1 sử dụng 2 loại pravastatin, simvastatin và nhóm 2 sử dụng rosuvastatin, atorvastatin.

3.2. Đặc điểm rối loạn lipid máu

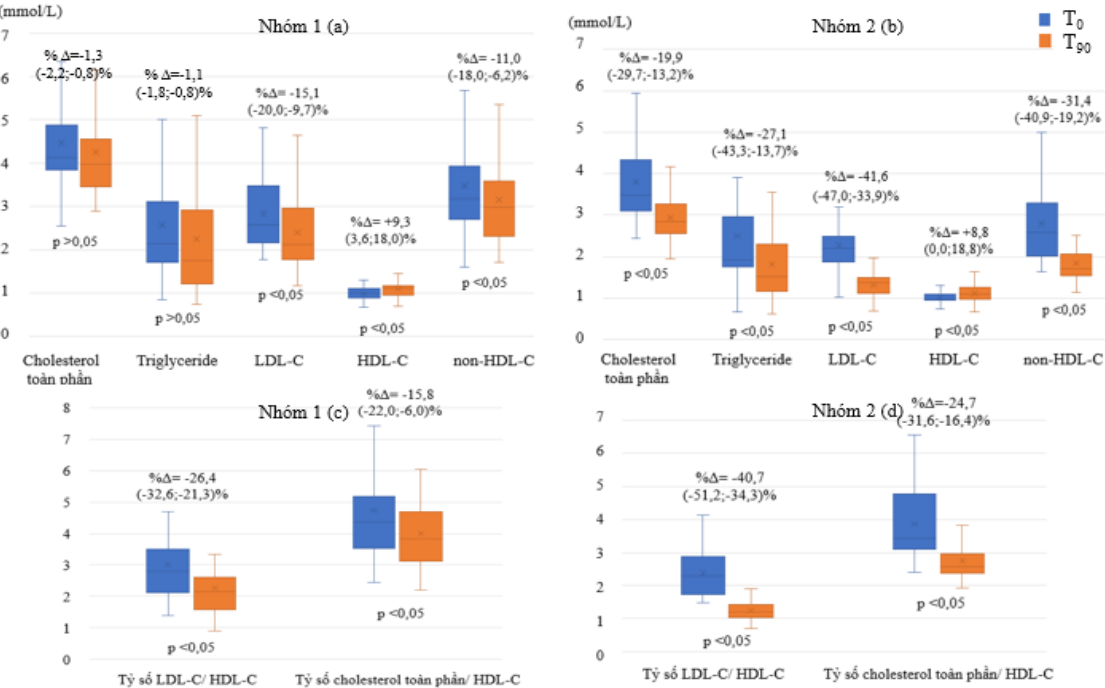
Bảng 2. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Đặc điểm rối loạn lipid máu	Nhóm 1			Nhóm 2		
	T ₀ (N = 44)	T ₉₀ (N = 44)	p	T ₀ (N = 30)	T ₉₀ (N = 30)	p
Tăng cholesterol toàn phần	6 (13,6%)	7 (15,9%)	> 0,05	3 (10,0%)	0 (0,0%)	Không xác định
Tăng triglyceride	34 (77,3%)	23 (52,3%)	< 0,05	25 (83,3%)	13 (43,3%)	< 0,05
Tăng LDL-C	12 (27,3%)	5 (11,4%)	< 0,05	3 (10,0%)	0 (0,0%)	Không xác định
Giảm HDL-C	28 (63,6%)	17 (38,6%)	< 0,05	18 (60,0%)	12 (40,0%)	> 0,05
Vừa tăng triglyceride và giảm HDL-C	23 (52,3%)	12 (27,3%)	< 0,05	15 (50,0%)	7 (23,3%)	< 0,05

Các rối loạn lipid máu phổ biến là tăng triglyceride, giảm HDL-C, phối hợp cả tăng triglyceride và giảm HDL-C. Sau khi tăng cường liệu pháp statin, tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn các chỉ số lipid máu giảm có ý nghĩa thống kê.

3.3. Đánh giá kết quả điều trị liệu pháp statin

3.2.1. Hiệu quả kiểm soát lipid máu



Biểu đồ 1. Thay đổi các chỉ số lipid máu và các chỉ số sinh vữa xơ khi thay đổi liệu pháp statin

- (a) Thay đổi các chỉ số lipid máu khi tăng cường liệu pháp statin từ thấp lên trung bình
- (b) Thay đổi các chỉ số lipid máu khi tăng cường liệu pháp statin từ trung bình lên cao
- (c) Thay đổi một số chỉ số sinh vữa xơ khi tăng cường liệu pháp statin từ thấp lên trung bình
- (d) Thay đổi một số chỉ số sinh vữa xơ khi tăng cường liệu pháp statin từ trung bình lên cao.

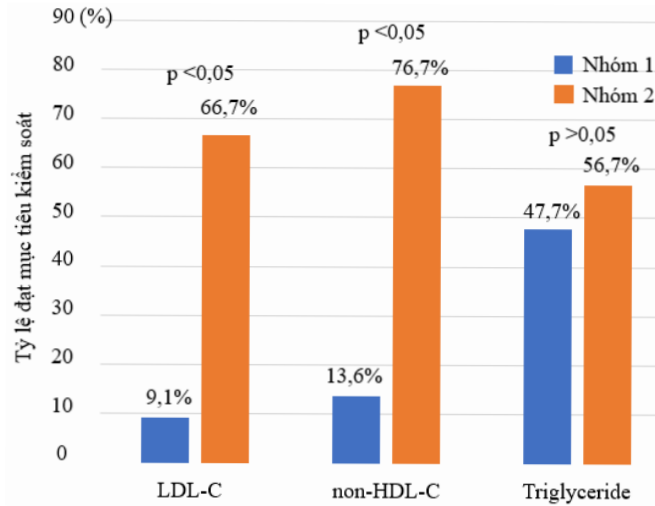
Trong nhóm 1, cholesterol toàn phần và triglyceride không thay đổi ($p > 0,05$) tại T₉₀ khi tăng cường liệu pháp statin còn các chỉ số LDL-C, non-HDL-C lại giảm ($p < 0,05$). Trong khi đó, ở nhóm 2 khi tăng cường liệu pháp statin từ trung bình lên cao, các chỉ số LDL-C, non-HDL-C và ngay cả cholesterol toàn phần, triglyceride cũng giảm ($p < 0,05$).

Khi so sánh giữa nhóm 2 với nhóm 1, nhận thấy các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C) và chỉ số sinh vữa xơ (tỷ số LDL-C/HDL-C và tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C) thay đổi nhiều hơn ở nhóm 2 ($p < 0,05$).

Bảng 3. Tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát rối loạn lipid máu tại 2 thời điểm T₀ và T₉₀

Đạt mục tiêu kiểm soát		T ₀	T ₉₀	p
Chung (N = 74)	LDL-C	0 (0,0%)	24 (32,4%)	Không xác định
	Non-HDL-C	11 (14,9%)	29 (39,2%)	< 0,05
	Triglyceride	15 (20,3%)	38 (51,4%)	< 0,05
Nhóm 1 (N = 44)	LDL-C	0 (0,0%)	4 (9,1%)	Không xác định
	Non-HDL-C	3 (6,8%)	6 (13,6%)	> 0,05
	Triglyceride	10 (22,7%)	21 (47,7%)	< 0,05
Nhóm 2 (N = 30)	LDL-C	0 (0,0%)	20 (66,7%)	Không xác định
	Non-HDL-C	8 (26,7%)	23 (76,7%)	< 0,05
	Triglyceride	5 (16,7%)	17 (56,7%)	< 0,05

Khi tăng cường liệu pháp statin làm tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt các mục tiêu kiểm soát lipid máu. Riêng nhóm 1, tỷ lệ đạt mục tiêu non-HDL-C không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê khi thay đổi cường độ liệu pháp statin.



Biểu đồ 2. So sánh tỷ lệ kiểm soát LDL-C, non-HDL-C và triglyceride thời điểm T₉₀ giữa nhóm 1 và nhóm 2. Khi sử dụng statin cường độ cao có tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C, non-HDL-C cao hơn so với liệu pháp cường độ trung bình tại thời điểm T₉₀.

Bảng 4. Một số yếu tố ảnh hưởng kiểm soát lipid máu tại thời điểm T₉₀

Kiểm soát lipid máu		LDL-C		Non-HDL-C		Triglyceride	
		Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt
Thừa cân – béo phì (N = 74)	Có	10	34	12	32	20	24
	N = 44	(22,7%)	(77,3%)	(27,3%)	(72,7%)	(45,5%)	(54,5%)
	Không	14	16	17	13	18	12
	N = 30	(46,7%)	(53,3%)	(56,7%)	(43,3%)	(60,0%)	(40,0%)
p		< 0,05		< 0,05		> 0,05	
Nam giới hút thuốc lá (N = 41)	Có	2	23	6	19	9	16
	N = 25	(8,0%)	(92,0%)	(24,0%)	(76,0%)	(36,0%)	(64,0%)
	Không	10	6	10	6	11	5
	N = 16	(62,5%)	(37,5%)	(62,5%)	(37,5%)	(68,8%)	(31,2%)
p		< 0,05		< 0,05		< 0,05	
Dùng thiazide (N = 74)	Có	3	40	11	32	19	24
	N = 43	(7,0%)	(93,0%)	(25,6%)	(74,4%)	(44,2%)	(55,8%)
	Không	21	10	18	13	19	12
	N = 31	(67,7%)	(32,3%)	(58,1%)	(41,9%)	(61,3%)	(38,7%)
p		< 0,05		< 0,05		> 0,05	

Bên cạnh đó, không ghi nhận mối liên quan giữa giới, tuổi ≥ 75 , nữ giới hút thuốc lá, tăng huyết áp, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu HbA1c $< 8,0\%$, sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường típ 2 như insulin, sulfonyleurea với tỷ lệ bệnh nhân đạt các mục tiêu kiểm soát lipid máu như trên ($p > 0,05$).

Thừa cân, hút thuốc lá ở nam giới, dùng thiazide là những yếu tố làm giảm tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C, non-HDL-C.

3.3.2 Tác dụng không mong muốn của statin

3.3.2.1. Tác dụng không mong muốn liên quan gan

Chỉ ghi nhận 2 trường hợp tăng men gan đơn độc, tỷ lệ 2,7% (không thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương gan do thuốc statin: SGOT, SGPT > 3 lần giới hạn trên và bilirubin toàn phần ≥ 2 lần giới hạn trên mà không có tình trạng tắc mật). Trong đó, có 1 trường hợp xảy ra với pravastatin và 1 trường hợp khác với atorvastatin.

3.3.2.2. Tác dụng không mong muốn liên quan cơ

Cả 2 trường hợp (chiếm 2,7% trong tổng số) đều sử dụng atorvastatin với liều pháp statin cường độ cao (6,7% trong các bệnh nhân nhóm 2). Trong đó, 1 bệnh nhân nam 82 tuổi có bệnh kèm suy thận mạn và 1 bệnh nhân nữ 80 tuổi không có bệnh kèm suy thận mạn.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tỷ lệ bệnh nhân nam giới lớn hơn nữ giới. Sự khác biệt này có thể giải thích do tại thời điểm mãn kinh, sự sụt giảm hormone estrogen làm gia tăng nguy cơ tim mạch ở phụ nữ và phụ nữ ≥ 55 tuổi có nguy cơ ngang bằng với nam giới ở độ tuổi trẻ hơn (≥ 45 tuổi) [5]. Tuổi là một yếu tố đóng góp vào tiến triển của mảng vữa. Theo nghiên cứu của Boon How Chew, tuổi ≥ 60 là yếu tố độc lập liên quan nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu lớn của đái tháo đường [6].

Trong nghiên cứu của Aclan Ozder tại Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận BMI ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 lớn hơn $28,59 \pm 3,25 \text{ kg/m}^2$ [7]. Sự khác biệt này có thể giải thích do sự khác biệt về chủng tộc.

4.2. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Các rối loạn lipid máu phổ biến nhất là tăng triglyceride, giảm HDL-C, vừa tăng cả triglyceride và giảm HDL-C. Trong khi đó, tỷ lệ tăng LDL-C thấp ở cả 2 nhóm với tỷ lệ lần lượt là 27,3% và 10,0%. Dù điều trị statin nhưng vẫn còn những đặc điểm rối loạn lipid máu đặc trưng bệnh nhân đái tháo đường típ 2: tăng nồng độ triglyceride và giảm nồng độ HDL-C [1].

Theo Aclan, rối loạn lipid máu phổ biến nhất ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là tăng LDL-C chiếm tỷ lệ 88,6%, tỷ lệ tăng triglyceride vẫn chiếm một tỷ lệ lớn (70,5%) tương đồng với nghiên cứu của tôi [7]. Nghiên cứu của Lê Đình Thanh ở 247 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 lần đầu được chẩn đoán có rối loạn lipid tăng LDL-C chiếm 87,4%, triglyceride chiếm 84,6% trong khi giảm HDL-C thấp hơn (54,7%). Không những vậy, tỷ lệ vừa có tăng triglyceride và giảm HDL-C trong nghiên cứu của tác giả Lê Đình Thanh (41,7%) có sự tương đồng với nghiên cứu này [8]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả Aclan cũng như Lê Đình Thanh có tỷ lệ tăng LDL-C cao. Điều có thể giải thích do các bệnh nhân trong nghiên cứu này đã sử dụng statin trước đó.

4.3. Đánh giá kết quả điều trị liệu pháp statin

Theo Hướng dẫn điều trị của AACE 2020, các bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh mạch vành được xếp vào nhóm nguy cơ tim mạch cực kỳ cao. Những bệnh nhân này cần được sử dụng liệu pháp statin cường

độ cao ngay từ đầu để đạt mục tiêu LDL-C giảm ít nhất 50% từ giá trị nền và mục tiêu LDL-C $< 1,42 \text{ mmol/L}$ [3]. Tuy nhiên, trên thực tế trong nghiên cứu này tôi ghi nhận được 59,5% được sử dụng liệu pháp statin cường độ trung bình mặc dù được phân tầng đối tượng nguy cơ tim mạch cực kỳ cao, chưa phù hợp với khuyến cáo hiện hành.

4.3.1. Hiệu quả kiểm soát lipid máu

Tăng cường độ liệu pháp statin làm giảm cả 3 chỉ số cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C và cải thiện nồng độ HDL-C ở nhóm 2 tại T_{90} lần lượt -19,9 (-29,7;-13,2)%, -27,1 (-43,3;-13,7)%, -41,6 (-47,0;-33,9) % và +8,8 (0,0;18,8)%. Tuy nhiên, đối với nhóm 1 tại T_{90} chỉ ghi nhận thay đổi nồng độ LDL-C và HDL-C (-15,1 (-20,0;-9,7) % và +9,3 (3,6;18,0)%). Theo tác giả Nguyễn Thu Hiền, khi điều trị simvastatin 20mg giảm cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C và tăng HDL-C lần lượt -28,23%, -15,32%, -41,61% và +25,52% ở bệnh nhân điều trị simvastatin 10mg trước đó [9]. Theo nghiên cứu The Treating to New Targets, khi đối tượng ĐTĐ típ 2 có bệnh tim mạch do vừa xơ khi tăng liều atorvastatin từ 10mg lên 80mg tiếp tục giảm LDL-C thêm 19%, triglyceride giảm thêm 10% [10].

Khi tăng cường liệu pháp statin, non-HDL-C trong nghiên cứu này ghi nhận giảm ở cả nhóm ($p < 0,05$): -11,0 (-18,0;-6,2) % với nhóm 1 và -31,4 (-40,9;-19,2) % với nhóm 2 ở T_{90} .

Tỷ số LDL-C/HDL-C và tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C giảm sau khi thay đổi cường độ liệu pháp statin tại T_{90} ($p < 0,05$).

Về tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C, tại thời điểm T_0 không có bệnh nhân nào đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C với nguy cơ tim mạch tương ứng. Tại thời điểm T_{90} , sau khi tăng cường liệu pháp statin nhận thấy tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu LDL-C ở nhóm 1: 9,1% và nhóm 2: 66,7%. Bên cạnh đó, tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C tại T_{90} khác biệt giữa nhóm sử dụng liệu pháp statin cường độ trung bình và liệu pháp statin cường độ cao ($p < 0,05$).

Theo nghiên cứu của một tác giả Bùi Minh Nghĩa có bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh mạch vành mạn đạt mục tiêu LDL-C $< 1,8 \text{ mmol/L}$ với rosuvastatin 10mg/ngày là 36,5%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu LDL-C trong nghiên cứu trên cao hơn tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C ở nhóm bệnh nhân dùng dùng statin cường độ trung bình (nhóm 1) trong nghiên cứu của tôi. Sự khác biệt này do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có nguy cơ tim mạch cực kỳ cao nên mục tiêu LDL-C kiểm soát chặt hơn [11]. Theo một nghiên cứu tại Thái Lan khi sử dụng liệu pháp statin cường độ cao ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, hơn 50%

bệnh nhân đạt LDL-C < 1,42 mmol/L (55mg/dL) với mức LDL-C = $54,9 \pm 25,1$ mg/dL [12]. Dựa vào kết quả của một nghiên cứu khác tại Hoa Kỳ từ năm 2002 đến 2016 tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu LDL-C < 1,8mmol/L (70 mg/dL) từ 19,8 đến 38,7% khi sử dụng liệu pháp statin cường độ cao. Tuy mục tiêu LDL-C trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn chặt chẽ hơn (< 1,42 mmol/L) nhưng tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát lên đến 66,7% [13]. Điều này có thể giải thích do nồng độ của các thuốc statin trong máu ở người châu Á lớn hơn so với người phương Tây nếu sử dụng cùng một liều lượng một loại statin [14].

Thừa cân, nam giới hút thuốc lá và sử dụng lợi tiểu thiazide làm giảm tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C và non-HDL-C ($p < 0,05$). Lợi tiểu thiazide bao gồm cả hydrochlorothiazide và chlorthalidone được ghi nhận tăng cả cholesterol toàn phần và LDL-C 6 - 7%, tăng triglyceride 15% và có thể giảm nhẹ HDL-C [1]. Điều này có thể giải thích cho sự ảnh hưởng của lợi tiểu thiazide lên tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C, non-HDL-C. Theo tác giả Jidong Sung và cộng sự, mục tiêu LDL-C khó đạt hơn nếu có các yếu tố sau: hút thuốc lá, hội chứng chuyển hóa, tăng huyết áp và nồng độ LDL-C nền cao. Trong khi đó, sử dụng rosuvastatin và atorvastatin tăng tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C [15].

4.3.2. Tác dụng không mong muốn của statin

4.3.2.1. Tác dụng không mong muốn của statin lên gan

Trong nghiên cứu này chỉ ghi nhận được 1 bệnh nhân tăng men gan đơn độc khi dùng liệu pháp statin cường độ cao với atorvastatin và 1 bệnh nhân đang dùng liệu pháp statin cường độ trung bình với pravastatin. Tác dụng không mong muốn này thường được ghi nhận trong vòng 3 - 4 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Statin có thể gây tăng men gan > 3 lần giới hạn trên ở 1% số bệnh nhân sử dụng. Trong khi đó, tổn thương gan nghiêm trọng do statin hiếm gặp [1]. Thường các tác dụng không mong muốn lên gan liên quan đến các loại statin chuyển hóa qua CYP3A4 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin). Tuy pravastatin không chuyển hóa qua hệ cytochrome, nhưng nghiên cứu vẫn ghi nhận một số trường hợp tổn thương gan do pravastatin [16].

4.3.2.2. Tác dụng không mong muốn của statin lên cơ

Nghiên cứu này ghi nhận được 2 bệnh nhân có biểu hiện đau cơ đơn thuần, không tăng CK khi sử dụng atorvastatin cường độ cao. Trong đó, 1 bệnh nhân nam 82 tuổi có bệnh kèm suy thận mạn và 1 bệnh nhân nữ 81 tuổi không có bệnh kèm suy thận mạn. Atorvastatin là một thuốc statin chuyển hóa liên quan CYP3A4, có tính chất tan trong dầu và dễ phân bố vào các mô ngoài gan trong đó có mô cơ. Bên cạnh đó, một số loại statin cũng có tính chất tương tự như simvastatin, fluvastatin, pitavastatin và lovastatin [17]. Một số yếu tố nguy cơ bao gồm: lớn tuổi, nữ, người châu Á, hoạt động thể lực, suy giáp, thiếu vitamin D, bệnh gan mạn, suy thận, ĐTĐ, nghiện rượu, thuốc: statin liều cao; kết hợp statin với niacin, fibrates; thuốc ức chế CYP3A4 (đối lovastatin, simvastatin và atorvastatin), chẹn kênh canxi [1].

5. KẾT LUẬN

Đặc điểm rối loạn lipid máu thường gặp trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh động mạch vành bao gồm tăng triglyceride, giảm HDL-C và rối loạn kết hợp cả tăng triglyceride và giảm HDL-C ngay cả khi đã sử dụng statin. Tăng cường liệu pháp statin từ thấp lên trung bình chỉ giúp giảm thêm LDL-C và non-HDL-C nhưng không làm giảm triglyceride thêm. Trong khi đó khi tăng cường độ liệu pháp statin từ trung bình lên cao, nhận thấy các chỉ số LDL-C, non-HDL-C và triglyceride đều tiếp tục giảm thêm.

Thực tế vẫn còn nhiều bệnh nhân chưa được lựa chọn cường độ liệu pháp statin đúng với nguy cơ tim mạch. Với liệu pháp statin cường độ cao, tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C, non-HDL-C cao hơn so với nhóm sử dụng cường độ trung bình. Thừa cân, nam giới hút thuốc lá và sử dụng lợi tiểu thiazide làm giảm tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát LDL-C và non-HDL-C. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp với tăng men gan đơn độc và có biểu hiện đau cơ thấp.

6. HẠN CHẾ

Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn còn hạn chế như số lượng bệnh nhân sử dụng mỗi loại statin chưa đủ lớn để so sánh kết quả điều trị của các loại thuốc statin với nhau; chưa đánh giá được ảnh hưởng của chế độ ăn, luyện tập thể dục và suy thận mạn lên các chỉ số lipid máu và kết quả điều trị; chưa có điều kiện để theo dõi kết quả cải thiện mảng vữa xơ trong quá trình sử dụng liệu pháp statin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abhimanyu G. Dyslipidemias Pathophysiology, Evaluation and Management. Humana Press; 2015.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2022. Diabetes Care; 2022; 44.
3. Yehuda H, Paul SJ, Chris KG et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm – 2020 executive summary. Endocrine Practice; 2020; 26; 1196-1224.
4. Scott MG, Diane B, Luther C et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
5. Niti RA, Hena NP, Laxmi SM et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. Frontiers in cardiovascular outcomes research; 2018; 11(2); 1–14.
6. Boon HC, Sazlina SG, Mastura I et al. Age ≥ 60 years was an independent risk factor for diabetes-related complications despite good control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Experimental Gerontology; 2013; 48(5); 485-491.
7. Aclan O. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. Lipids in Health and Disease; 2014; 13 (183); 1-6.
8. Lê Đình Thanh. Đặc điểm rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 chẩn đoán lần đầu. Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh; 2017; 21; 366-370.
9. Nguyễn Thu Hiền, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Quang Vinh. Ảnh hưởng phối hợp ezetimibe và simvastatin so với simvastatin đơn trị ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương. Tạp chí y học Việt Nam; 2017; 454(4); 11-14.
10. James S, Philip B, Rafael C et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care; 2006; 29(6); 1220-1226.
11. Bùi Minh Nghĩa, Trần Viết An, Lê Tâm Tố Anh. Khảo sát kết quả kiểm soát mục tiêu nồng độ LDL-c huyết thành ở bệnh nhân động mạch vành mạn đã điều trị Rosuvastatin 10mg tại bệnh viện Tim mạch thành phố Cần Thơ năm 2021-2022. Tạp chí Y Học Việt Nam; 2022; 616; 144-148.
12. Nuntakorn T, Jirasak P, Natthakan T et al. Efficacy and Safety of Switching from Low-Dose Statin to High-Intensity Statin for Primary Prevention in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy; 2020; 13; 423-431.
13. Robert JR, Matthew KI, Dean GK et al. Statin utilization and low-density lipoprotein cholesterol in statin-treated patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Trends from a community-based health care delivery system, 2002-2016. Journal of Clinical Lipidology; 2020; 14(3); 305-314.
14. Li YF, Feng QZ, Gao WQ et al. The difference between Asian and Western in the effect of LDL-C lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque: a meta-analysis report, BMC Cardiovascular Disorders; 2015; 15(6).
15. Sung J, Kim SHK, Song HR et al. Lipid-Lowering Treatment Practice Patterns in Korea: Comparison with the Data Obtained from the CEPHEUS Pan-Asian Study. Journal of Atherosclerosis Thrombosis; 2014; 21; 1219-1227.
16. Einar S.B. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver international; 2017; 37; 173-178.
17. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J, Hydrophilic or Lipophilic Statins?. Frontier in Cardiovascular Medicine. 2021; 8; 1-11.