

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU SINH XƠ VỮA Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP

PGS.TS Phạm Nguyễn Vinh
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Bệnh viện Tim Tâm Đức
Viện Tim Tp.HCM

Định nghĩa và Phân độ huyết áp

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

TL: Mancia G et al. *European Heart Journal* June 11, 2007

Khảo sát cận lâm sàng (1)

Trắc nghiệm thường quy :

- Đường máu
- Cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C, Triglyceride
- K^+ /máu
- Acid uric/máu
- Creatinine máu ; độ lọc creatinine ước lượng (Cockcroft-Gault)
- Hb, Hct
- TPTNT, đạm niệu vi lượng
- ECG

TL: Mancía G et al. European Heart Journal June 11, 2007

Mục tiêu huyết áp/ điều trị bệnh nhân THA

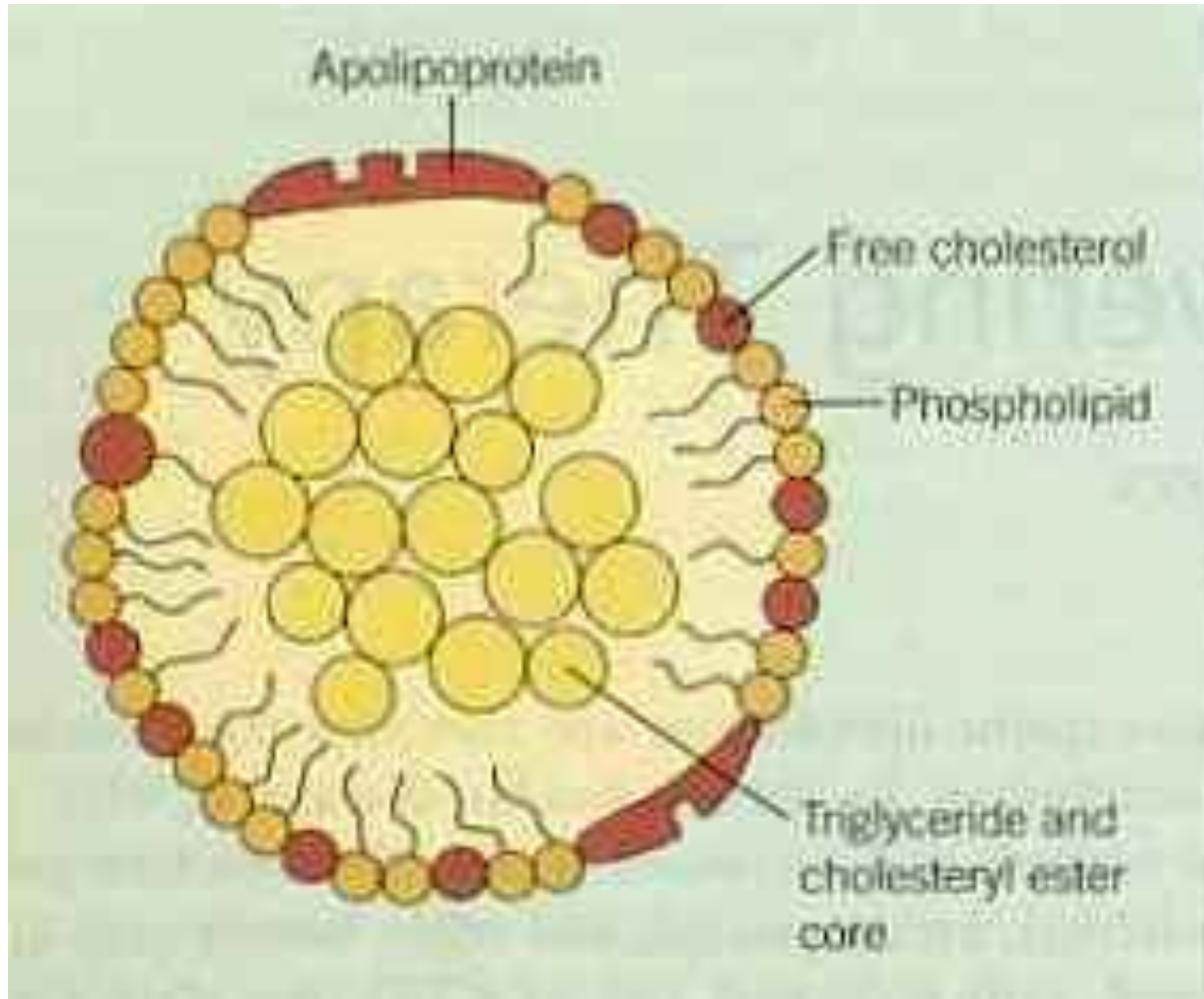
- HA TTh < 140 mmHg và HA TTr < 90 mmHg
- Người cao tuổi:
 - Chưa có nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên
 - HA < 140 mmHG
- Bệnh nhân THA kèm ĐTĐ: HATTh < 130 mmHg (chưa có nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên)
- Bệnh nhân THA kèm tiền sử biến cố tim mạch: HATTh < 130 mmHg (nghiên cứu kết quả trái ngược)
- THA kèm bệnh ĐM do xơ vữa nặng : HATTr # 75 mmHg (tránh đường cong J)

TL: Mancia G et al. Journal of Hypertension 2009; 27: 2121-2158

Đặc điểm của RLLM hỗn hợp

- Tăng cholesterol toàn phần và triglyceride
- ↑↑ LDL-C, ↑↑ LDL apo B, ↑ Lpa đậm đặc ,
↑↑ VLDL-C, ↑ VLDL triglycerids, ↓ - HDL-C
- Lâm sàng:
 - Béo phì
 - Hội chứng chuyển hoá
 - Đái tháo đường

Hình ảnh cắt ngang một lipoprotein



TL: Mosca L, Waters D. In Cardiology, ed. by MH Crawford, J P Dimarco, WJ Paulus Mosby Elsevier 2010, 3rd ed, p 89-108

Dịch tễ học của bệnh tim mạch

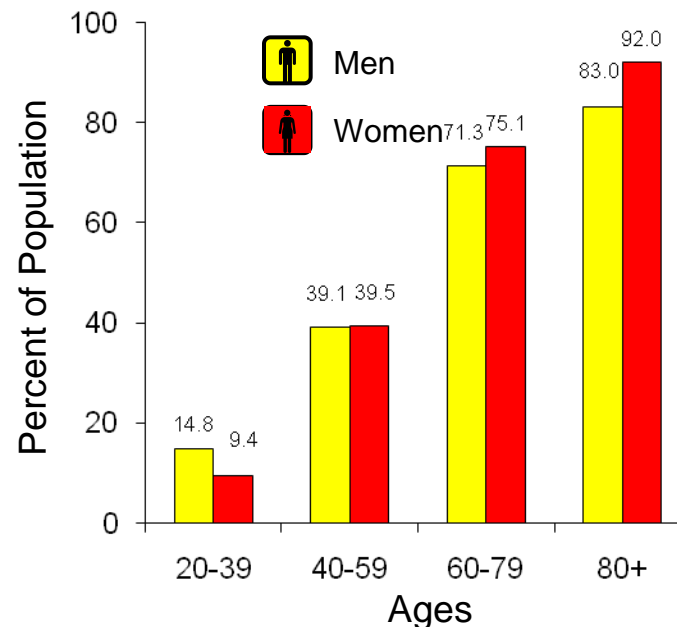
- Nhiều YTNC: tăng nguy cơ xơ vữa động mạch
- Nguy cơ NMCT và đột quỵ gia tăng với XVĐM
- Tiền sử có biến cố XVĐM của bệnh nhân sẽ dẫn đến biến cố khác

MI = myocardial infarction; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; NCHS = National Center for Health Statistics; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; CHD = coronary heart disease; HF = heart failure.

1. NHLBI. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham>.
2. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2008.

CVD = bệnh tim mạch

Prevalence of CVD in Adults Aged 20 Years and Older by Age and Sex: NHANES 1999-2004²



Source: NCHS and NHLBI. These data include CHD, HF, stroke, and hypertension.

Tác động của LDL-C

- Tăng 1% LDL-C sẽ tăng >2% BĐMV trong 6 năm
- Giảm 10-mg/dL LDL-C sẽ làm giảm 5.4% nguy cơ tim mạch trong 5 năm

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; CAD = coronary artery disease.

Wilson PW. *Am J Cardiol.* 1990;66:7A-10A.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.

Tần suất RLLM hỗn hợp

Mixed Dyslipidemia:

1. Low HDL-C levels
 - Men <40 mg/dL
 - Women <50 mg/dL
2. High TG levels
 - >150 mg/dL
3. Small, dense LDL particles

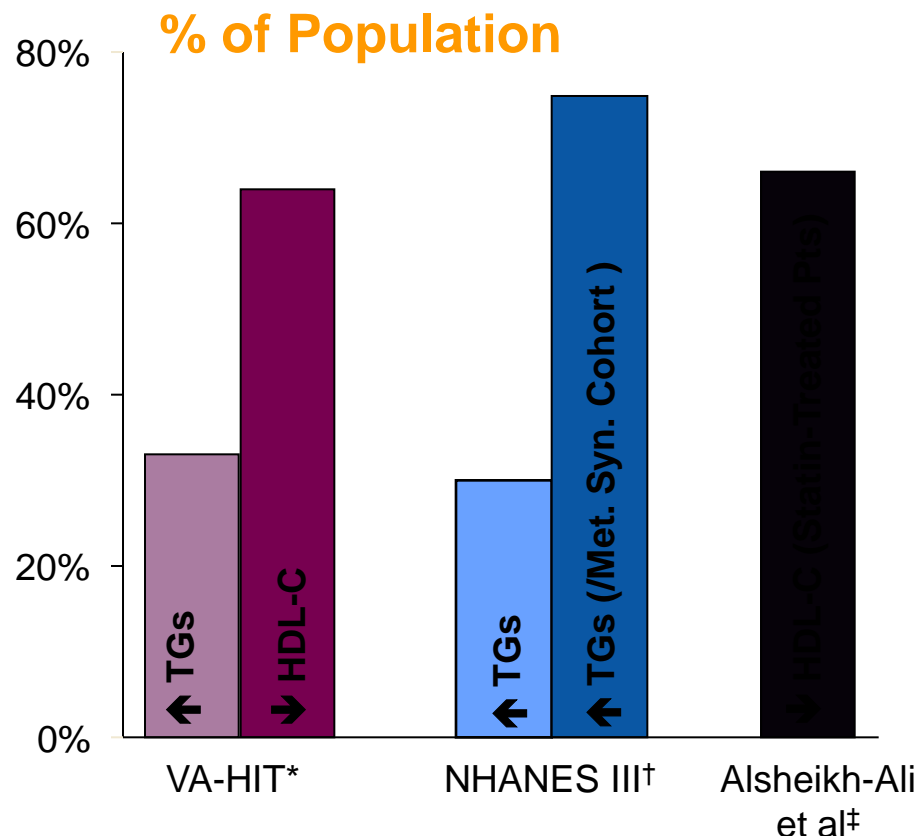
*Population of approximately 8500 community-dwelling men with known CHD; ↑ TGs in this study = levels >200 mg/dL.

†Survey data for US adult population, 1988-94.

‡Population of US statin-treated patients with CHD or CHD risk equivalents and well-controlled LDL-C levels.

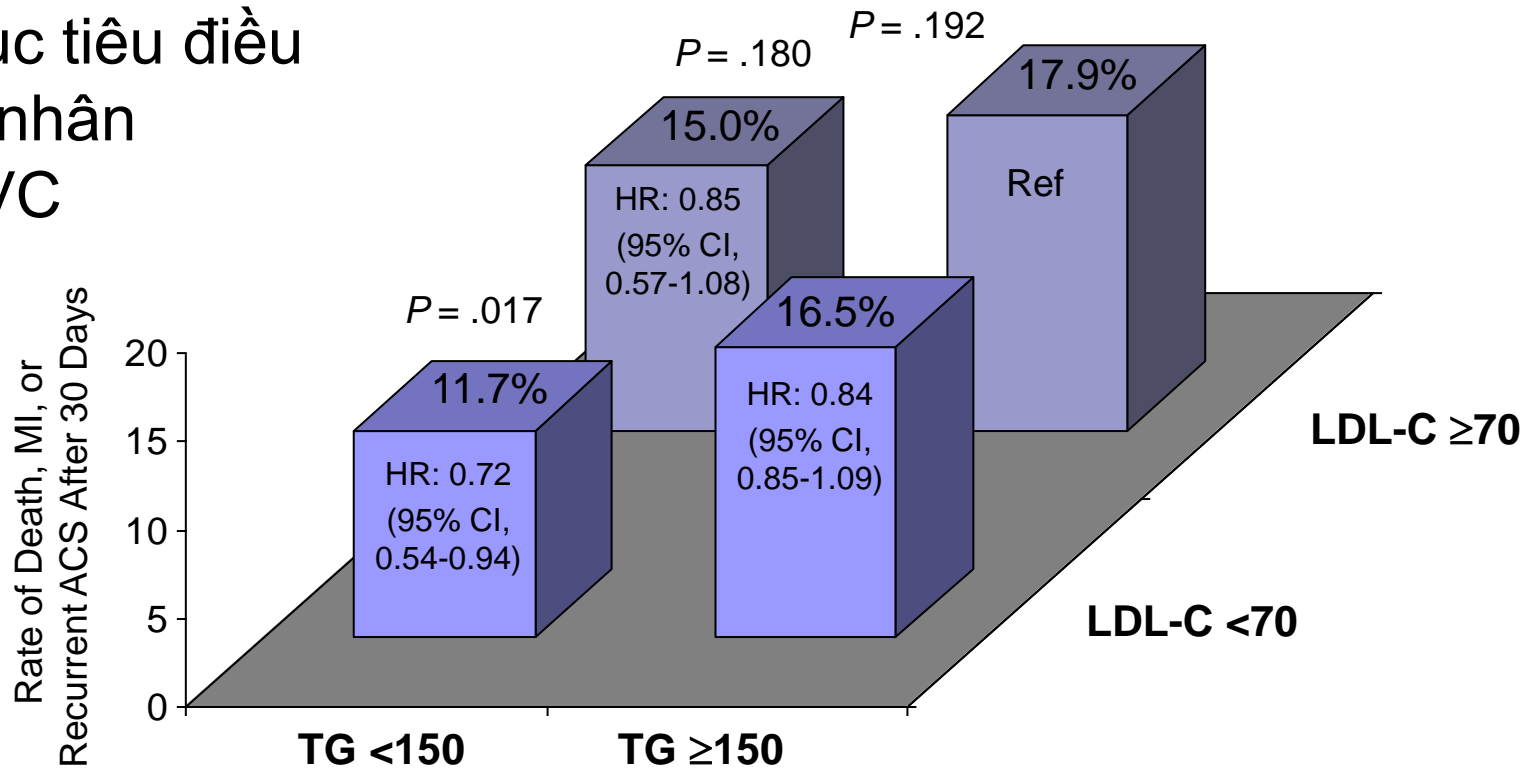
HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; VA-HIT = Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial.

Fazio S. *Clin Ther.* 2008;30:294-306. Rubins HB. *Am J Cardiol.* 1995;75:1196-1201. Alsheikh-Ali AA. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(suppl A):A389. Ford ES. *JAMA.* 2002;287:356-359. Jacobson TA. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:353-362.



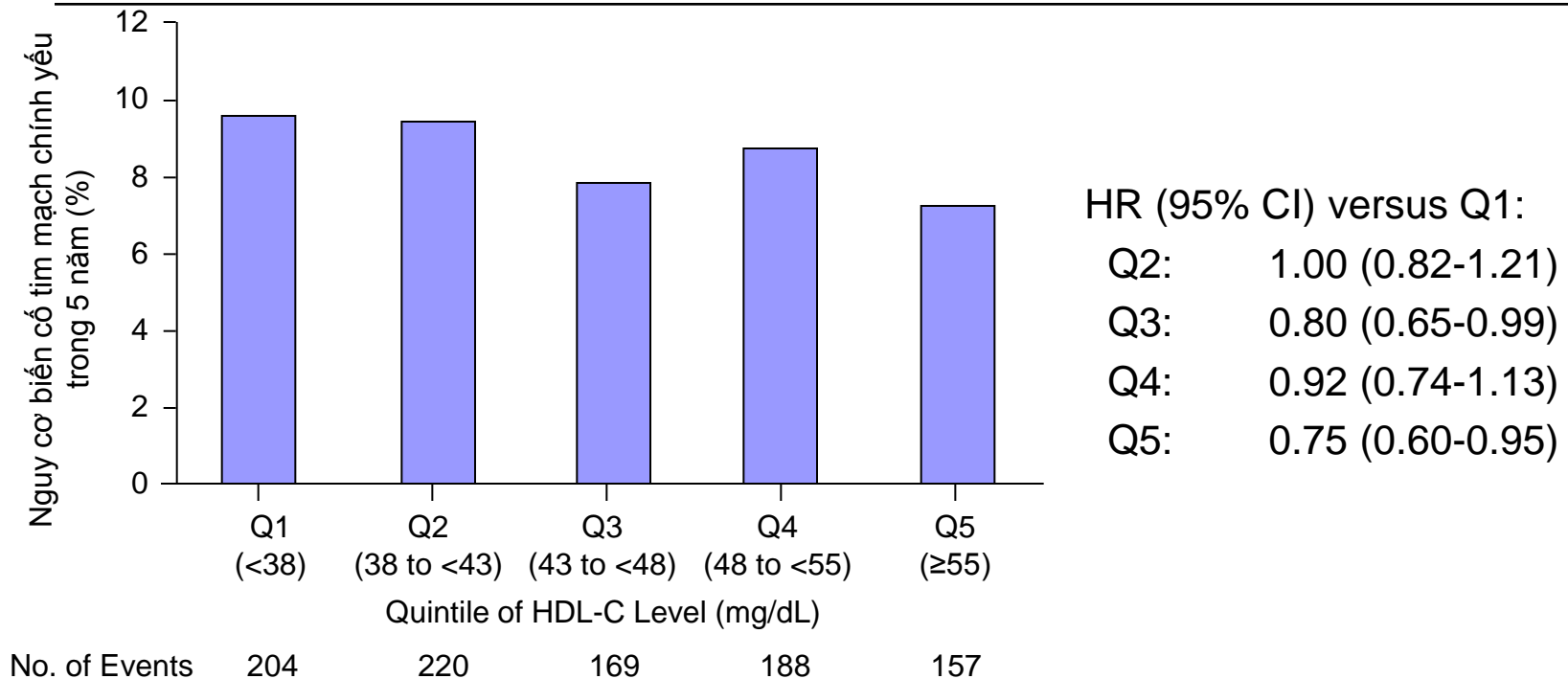
Tăng nguy cơ bệnh tim mạch do tăng Triglyceride máu

LDL-C thấp và TG thấp: mục tiêu điều trị bệnh nhân HC/ĐMVC



Tăng nguy cơ bệnh tim mạch do giảm HDL-C: toàn thể bệnh nhân

Nghiên cứu TNT: tương quan giữa nồng độ HDL-C vào tháng thứ 3 và nguy cơ 5 năm biến cố lớn tim mạch/ 9770 b/n BDMV điều trị bằng statin

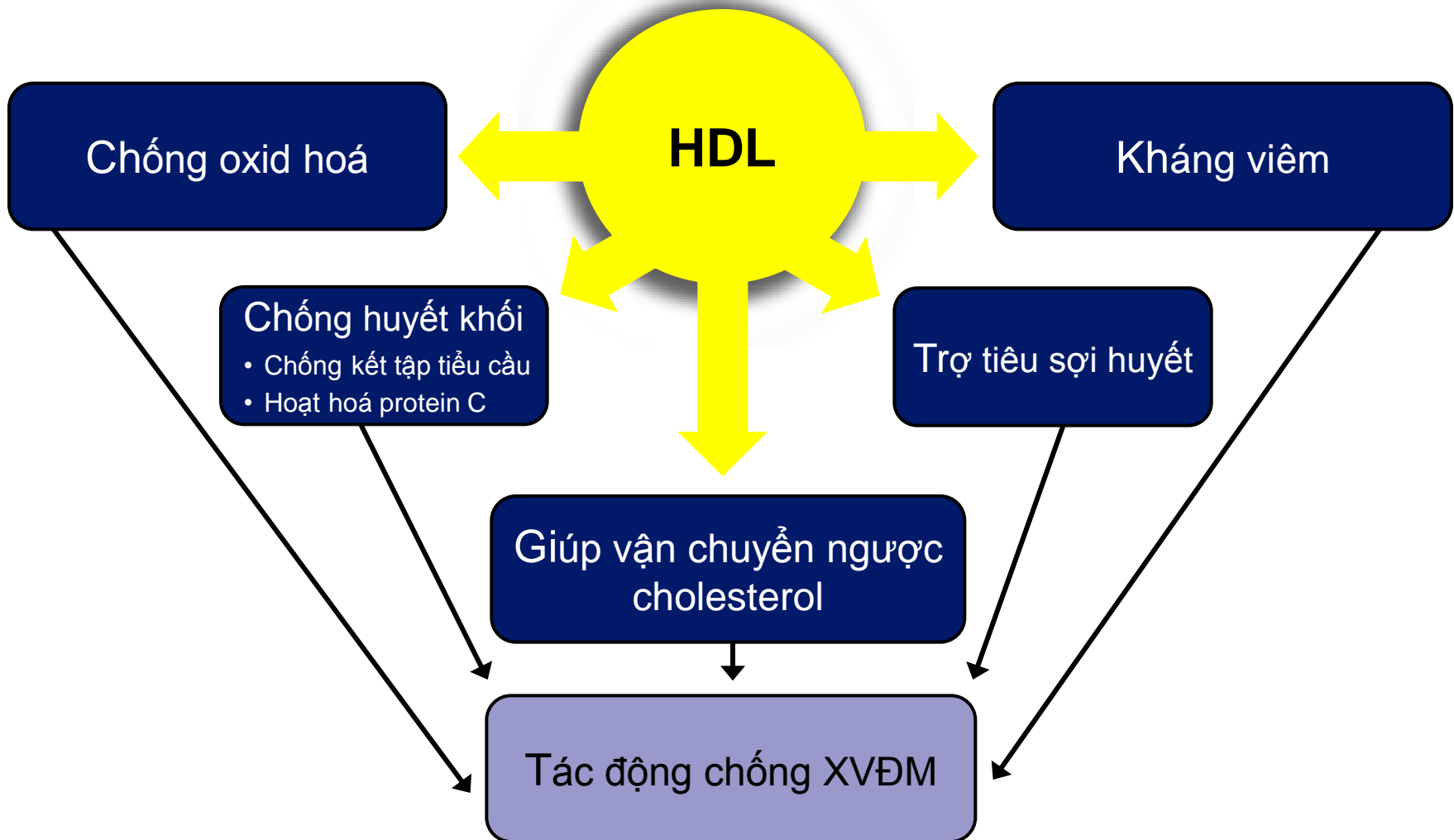


*CHD death, nonfatal non-procedure-related MI, resuscitation after cardiac arrest, or fatal or nonfatal stroke.

Q = quintile.

Barter P, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:1301-1310.

HDL-C có nhiều hiệu quả bảo vệ khác nhau



Rader DJ. *Am J Cardiol.* 2003;92:42J-49J.
Shah PK, et al. *Circulation.* 2001;104:2376-2383.

TG có nhiều tác dụng xấu khác nhau

Tăng VLDL-C giàu dư
chất

HDL thấp

LDL nhỏ, đậm đặc

Hypertriglyceridemia

Thay đổi đông máu

Gia tăng dư chất của chylomicron

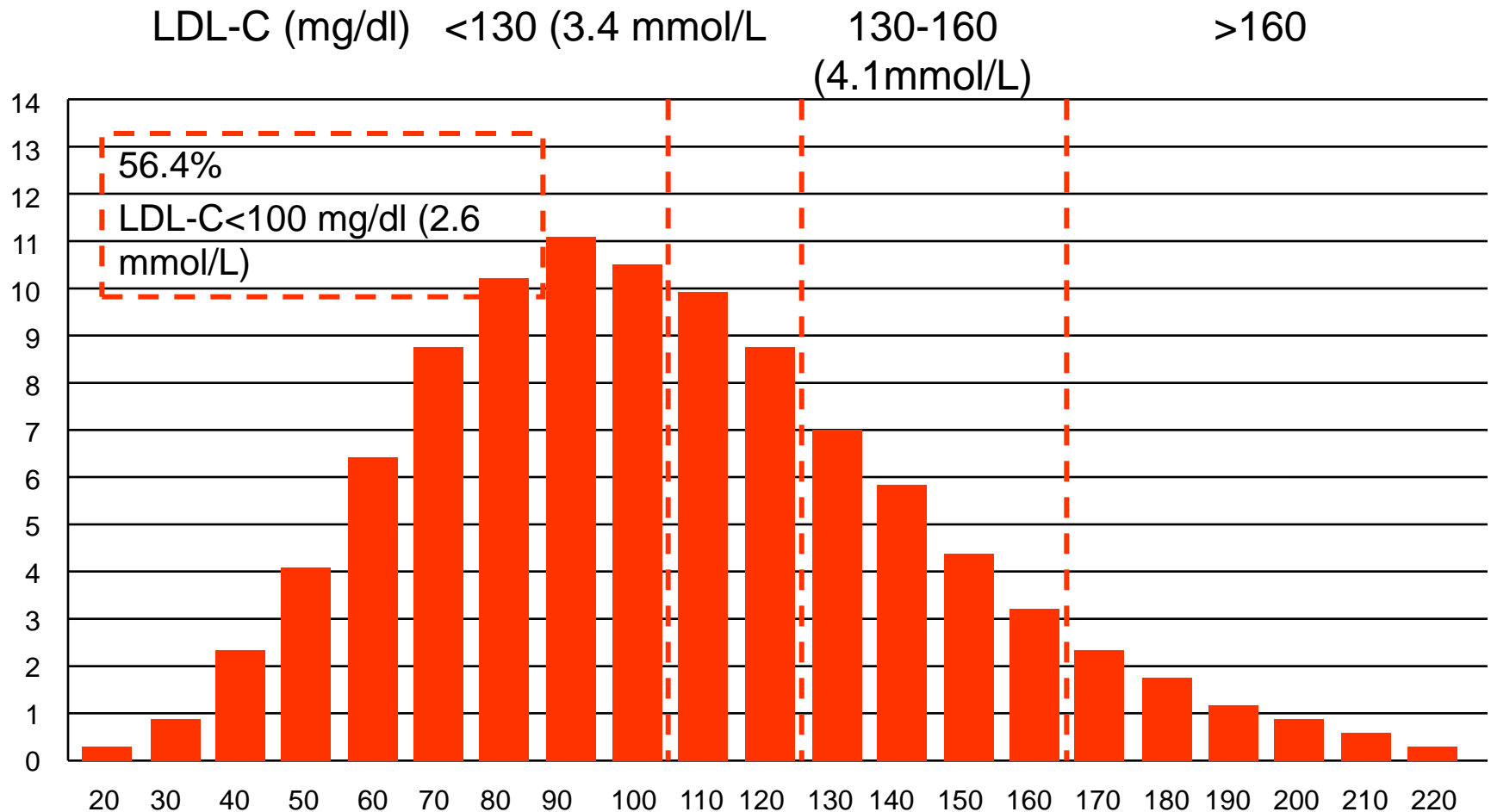
VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.

Nesto RW. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:379-387.

Jacobson TA, et al. *Clin Ther*. 2007;29:763-777.

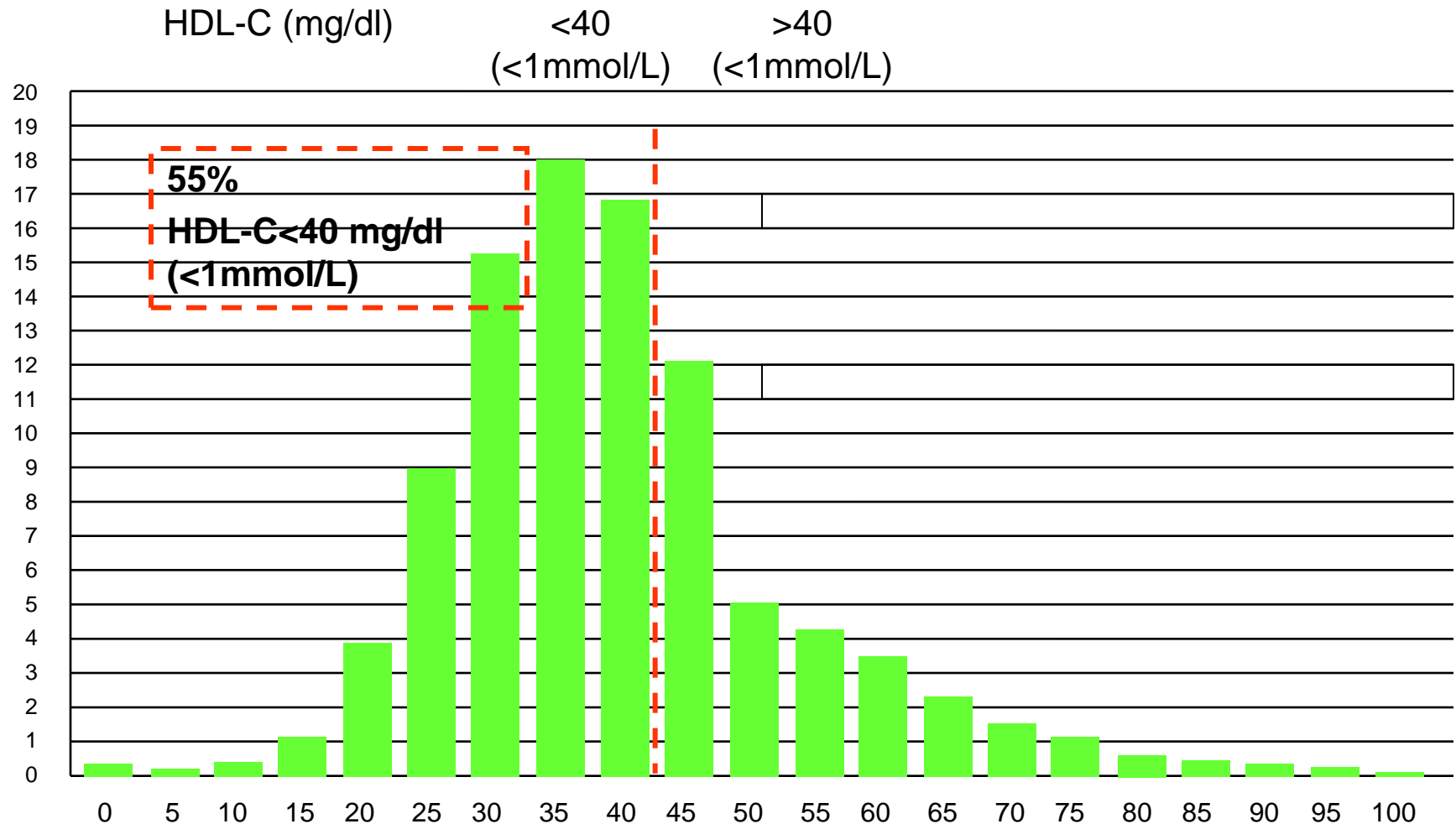
- Bệnh cảnh lâm sàng dẫn đến RLLM hỗn hợp:
 - Béo phì
 - Hội chứng chuyển hóa
 - Đái tháo đường

Nồng độ lipid máu/ bệnh nhân nằm viện vì bệnh ĐMV tại Hoa Kỳ: LDL-C



LDL-C Levels in 136,905 Patients Hospitalised With CAD: 2000-2006 Only 21.1% on Lipid-lowering Medication

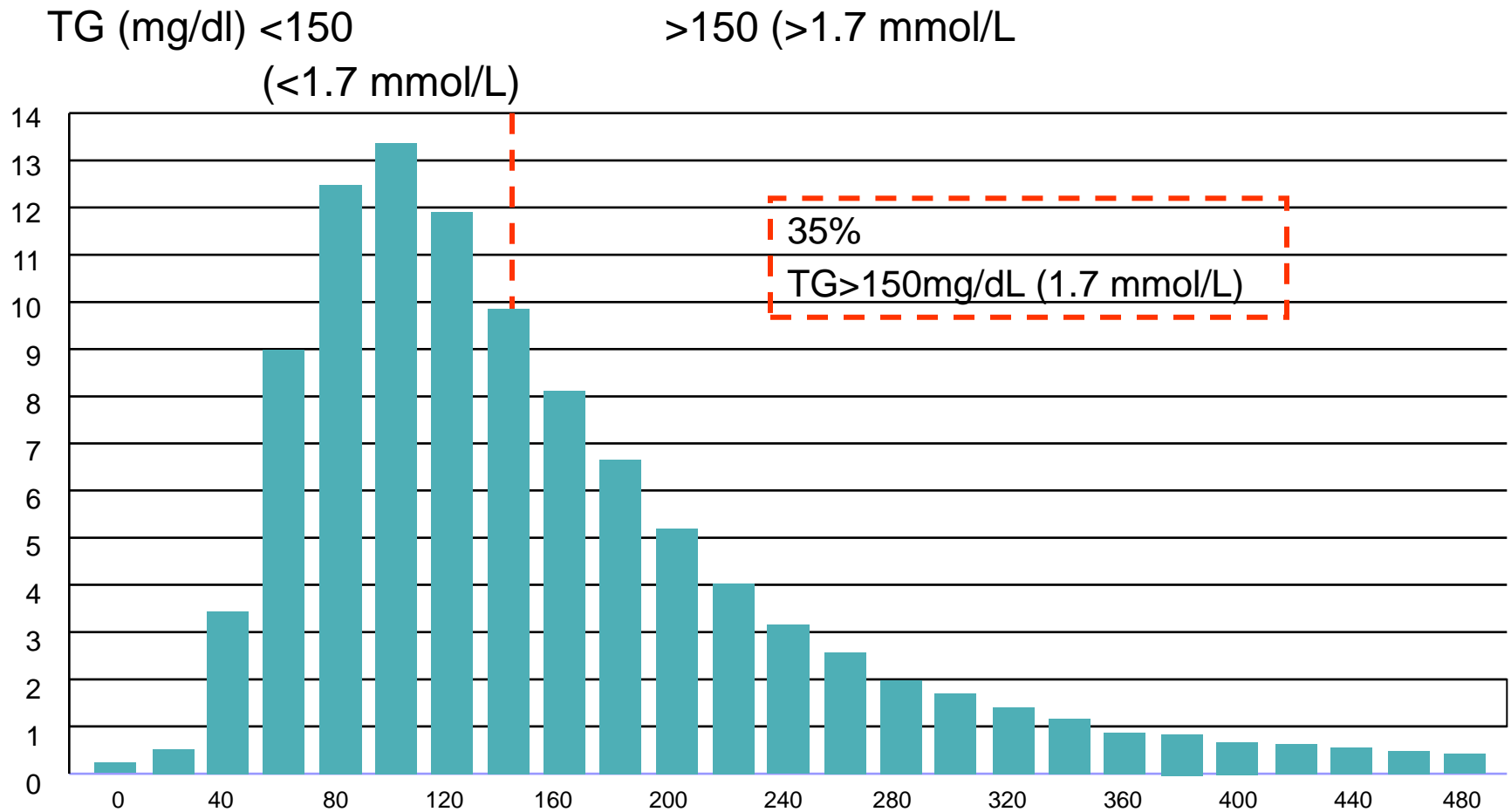
Nồng độ lipid máu /bệnh nhân nằm viện vì bệnh ĐMV tại Hoa Kỳ: HDL-C



HDL-C Levels in 136,905 Patients Hospitalised With CAD: 2000-2006

Sachdeva et al, Am Heart J 2009; 157:111-7.e2

Nồng độ lipid máu /bệnh nhân nằm viện vì bệnh ĐMV tại Hoa Kỳ: TG



TG Levels in 136,905 Patients Hospitalised With CAD: 2000-2006

Rối loạn lipid máu/ ĐTĐ₂ (1)

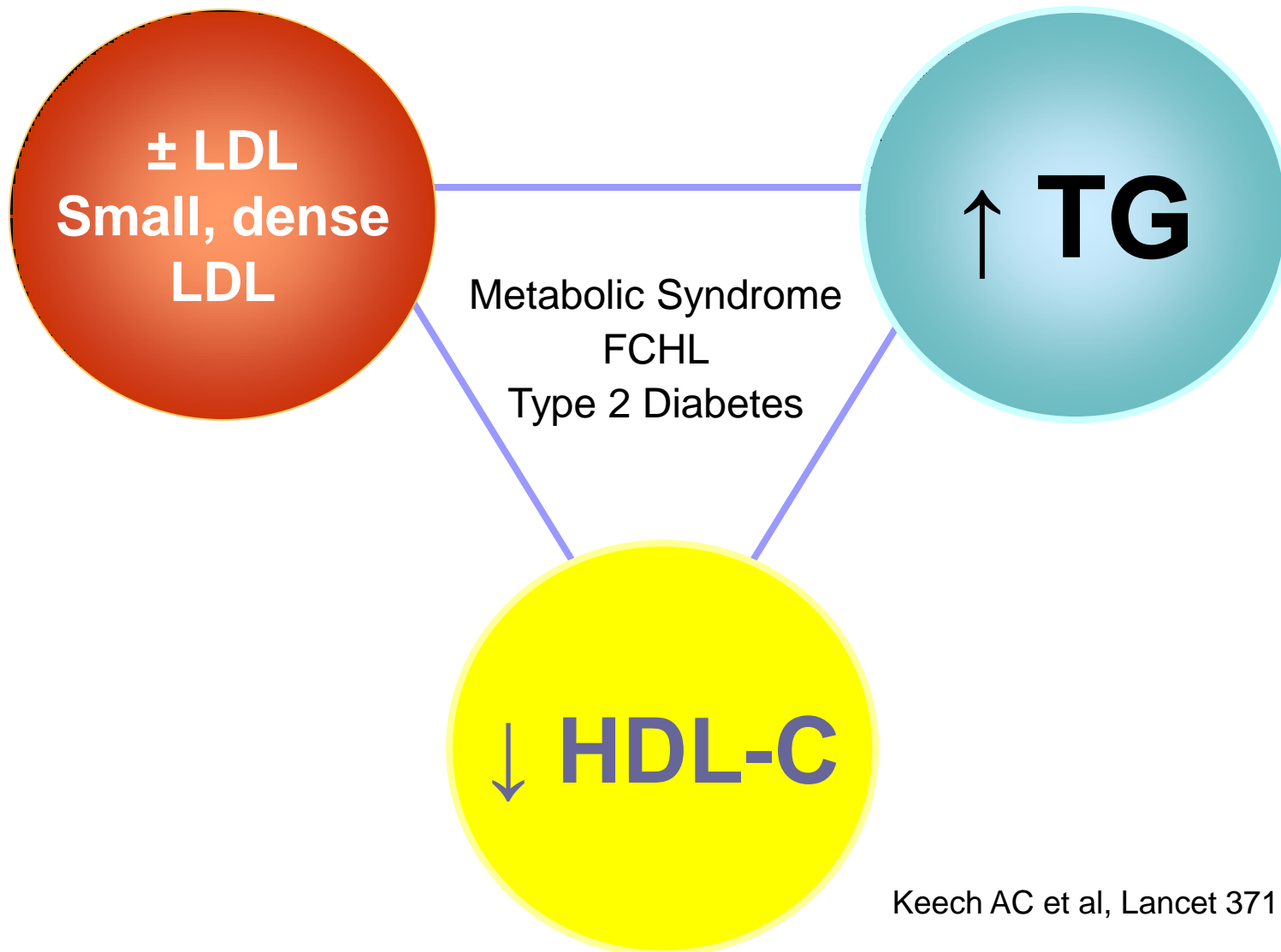
	DIABETES MELLITUS (n=18686)	→	NO DIABETES (n=71370)
	Type 2 (n=17220)		
Total Cholesterol	5.6 (217)		5.9 (228)
LDL-C	3.4 (131)		3.9 (151)

Values are in mmol/L (mg/dL)

NO SIGNIFICANT ELEVATION OF LDL-C!!

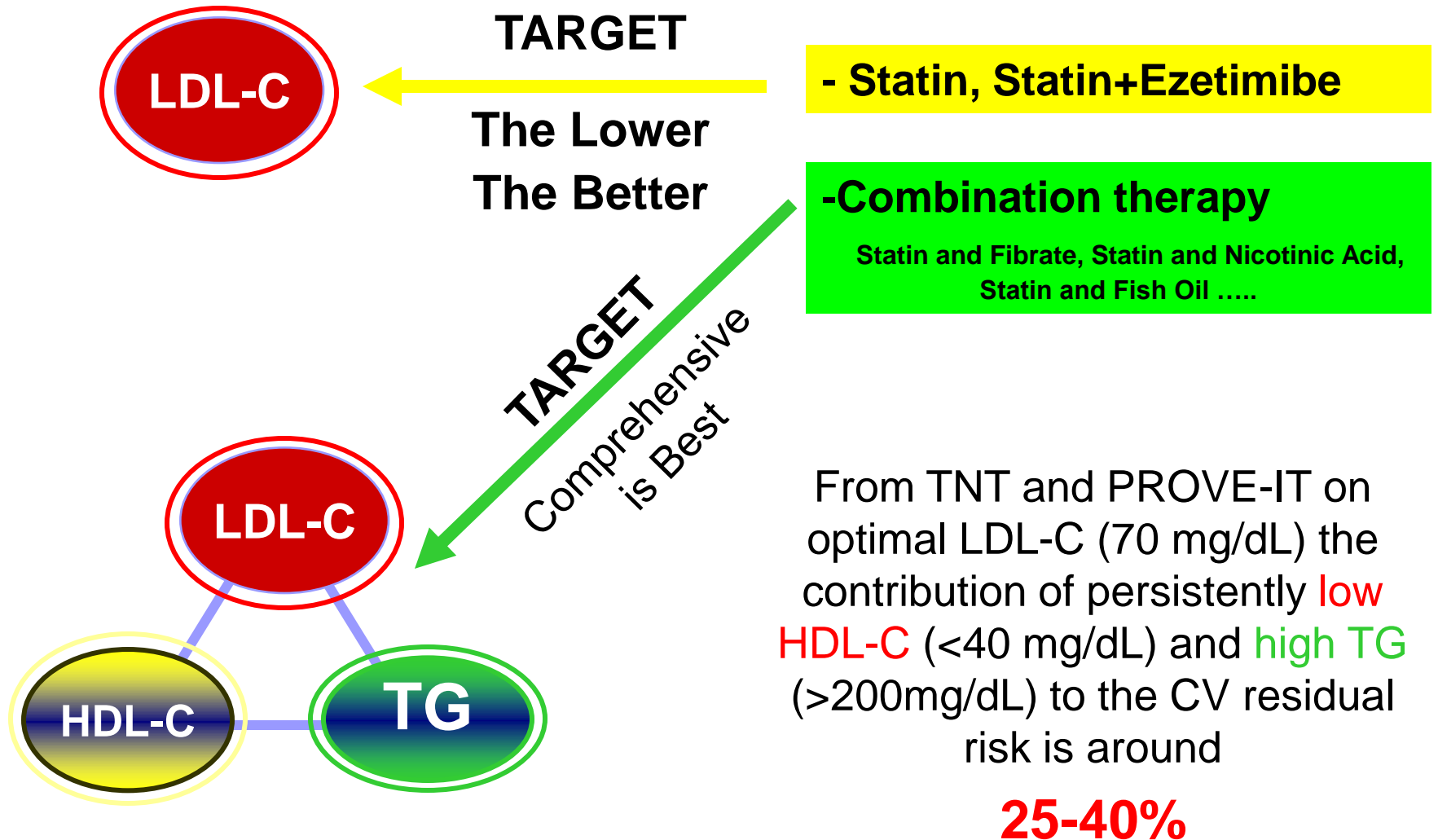
Keech AC et al, Lancet 371:117-25, 2008

Rối loạn lipid máu/ ĐTĐ₂ (2)



Keech AC et al, Lancet 371:117-25, 2008

Phòng ngừa bệnh tim mạch: điều trị giảm nguy cơ



Lựa chọn thuốc nhằm điều trị rối loạn lipid máu

Drug Class	CV Event Reduction (%)	LDL-C Decrease (%)	HDL-C Increase (%)	TG Decrease (%)	LDL Size/ Buoyancy
STATINS	25% - 35% (4S, CARE, LIPID)	++++	+ 5-8%	+	+
NIACIN	16% - 35% (CDP, Stockholm)	++	++++ 20-25%	++++	+++
FIBRATES	11% - 22% (FIELD, VA-HIT)	+	+++ 10-18%	++++	+++
STATIN and EZETIMIBE	??	+++++	+ 2-4% (*)	+ 10-12% (*)	+/-

* vs. STATIN monotherapy

CV=cardiovascular; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; TG=triglyceride

Tác động của kiểm soát đường máu và huyết áp trên bệnh vi mạch

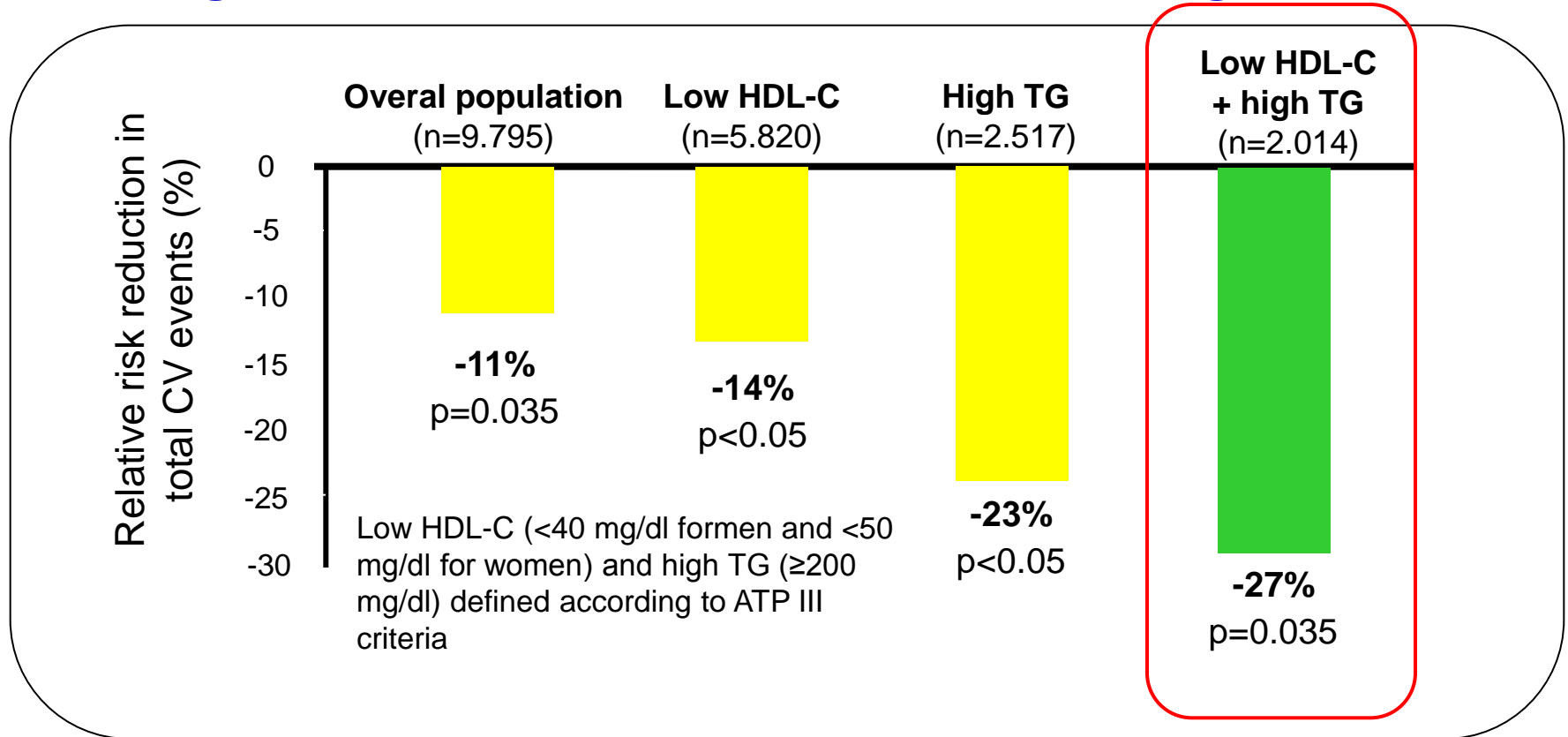
Nghiên cứu	Mắt	Bệnh thần kinh	Bệnh thận
STENO-2 F/U (HbA1c 7.7%)	Lợi	Không lợi (TK ngoại vi) (Peripheral)	Lợi
ADVANCE (HbA1c 6.5%)	Không lợi	Chưa rõ	Lợi
ADVANCE - BP (136/73 mmHg)	Không lợi	Không khảo sát	Lợi
UKPDS 10yrs FU (HbA1c 7.9%)	Có lợi về biến cố tim mạch		

Hiệu quả của statins trên biến cố vi mạch

✓ Retinopathy	CARDS (n=2838)	p=ns
✓ Nephropathy		
● Albuminuria	CTTC* (n=90056)	uncertain
	GREACE (n=1560)	p<0.05
● Creatinine	CTTC* (n=90056)	p=ns
		ns = không có ý nghĩa

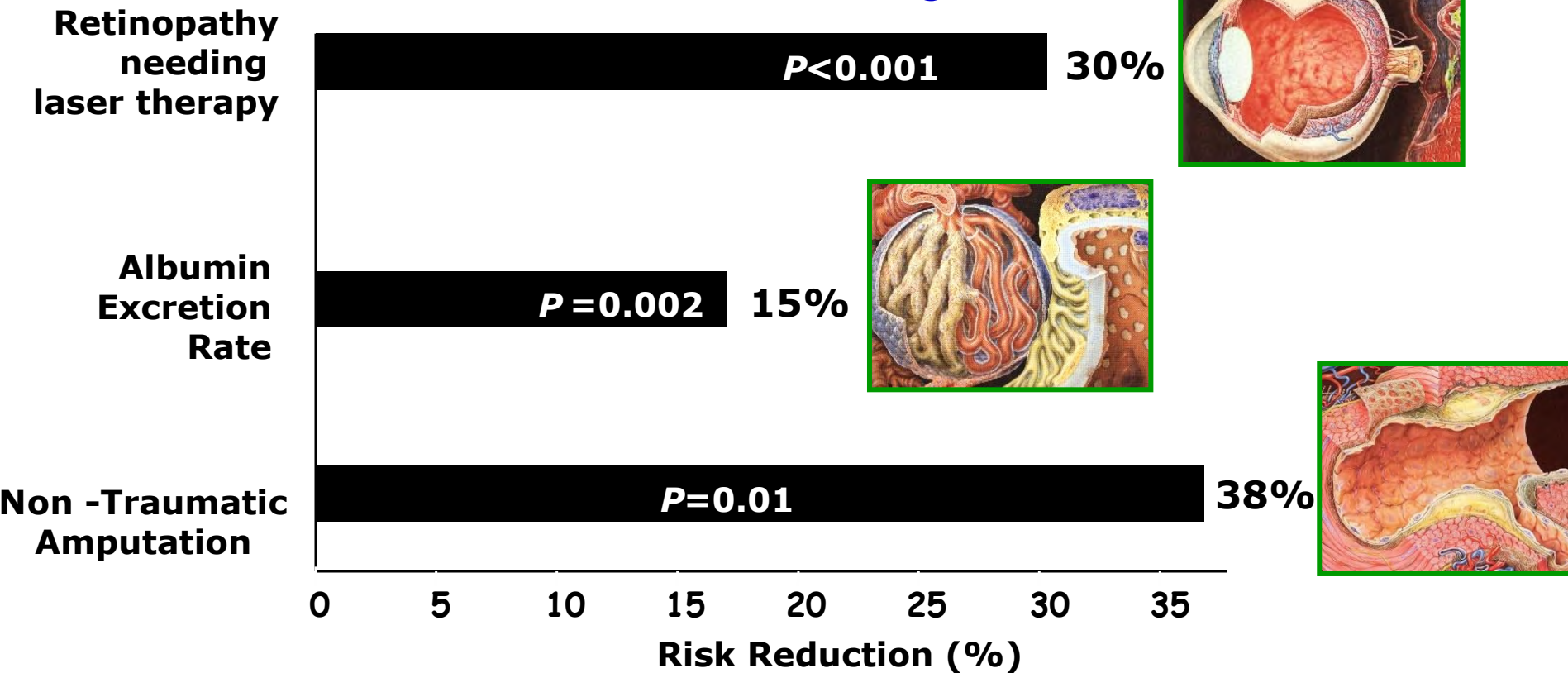
* CTTC: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Meta-analysis of 14 trials, n=90.056, 1994-2004

Nghiên cứu FIELD: bệnh nhân rối loạn lipid sinh xơ vữa hưởng lợi nhiều nhất khi được điều trị bằng fenofibrate



- Number needed to treat (NNT) to prevent one CV event in patients with T2D and atherogenic dyslipidaemia treated with fenofibrate: 23

FIELD: Các kết quả trên vi mạch và bệnh mạch máu ngoại biên



**Effects independent of the degree of glycemic control (HbA1c)
Blood Pressure or concomitant medications!**

Lancet. 2005;366:1849–1861

Nghiên cứu ACCORD- EYE

Thiết kế nghiên cứu

Glycaemia Trial	BP Trial		Lipid Trial	
	SBP <120 mmHg	SBP <140 mmHg	Simvastatin + Fenofibrate	Simvastatin + Placebo
Intensive HbA1c <6.0%	315	308	400	406
Standard 7.0% ≤ HbA1c ≤ 7.9%	332	308	406	381
TOTAL (n=2,856)	n = 1,263		n = 1,593	

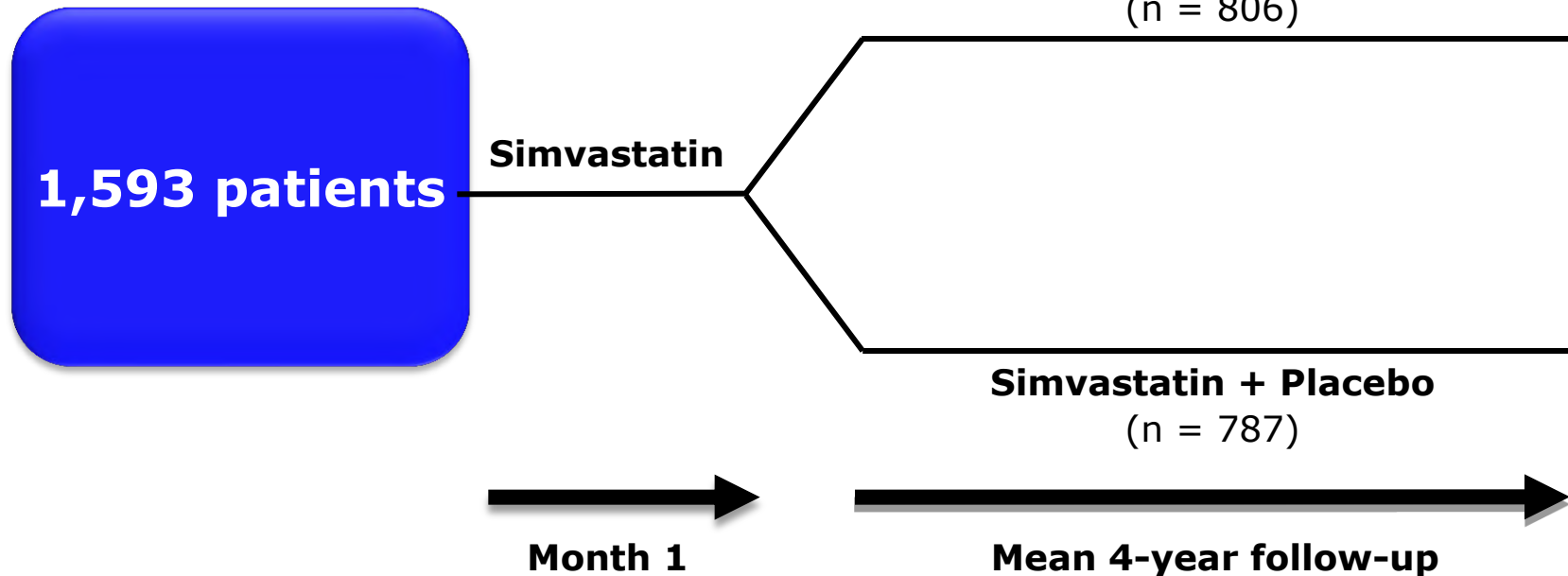
ACCORD Study Group. Am J Cardiol 2007;99(12A):21i-33i.
ACCORD Study Group. N Engl J Med March 14, 2010. Epub.

Mục tiêu và khả năng tham gia

- **Mục tiêu:** n/c hiệu quả kiểm soát đường máu, huyết áp và điều trị rối loạn lipid máu bằng fenofibrate trên sự phát triển của bệnh vồng mạc do ĐTĐ
- **Khả năng tham gia:** tất cả b/n n/c ACCORD có thể tham gia ACCORD-EYE ngoại trừ b/n đã có bệnh vồng mạc ĐTĐ tăng sinh được điều trị laser và/hoặc phẫu thuật bỏ pha lê dịch (vitrectomy)

Nhánh Lipid

- **Objective of the lipid arm of ACCORD-EYE:** To investigate the effect of fenofibrate on the development and progression of DR



Ginsberg HN et al. Am J Cardiol 2007;99(12A):56i-67i.

Chew EY et al. Am J Cardiol 2007;99(12A):103i-111i.

ACCORD Study Group & ACCORD-Eye Study Group. N Engl J Med. epub June 29, 2010.

Tiêu chí chính

■ Tiêu chí gộp:

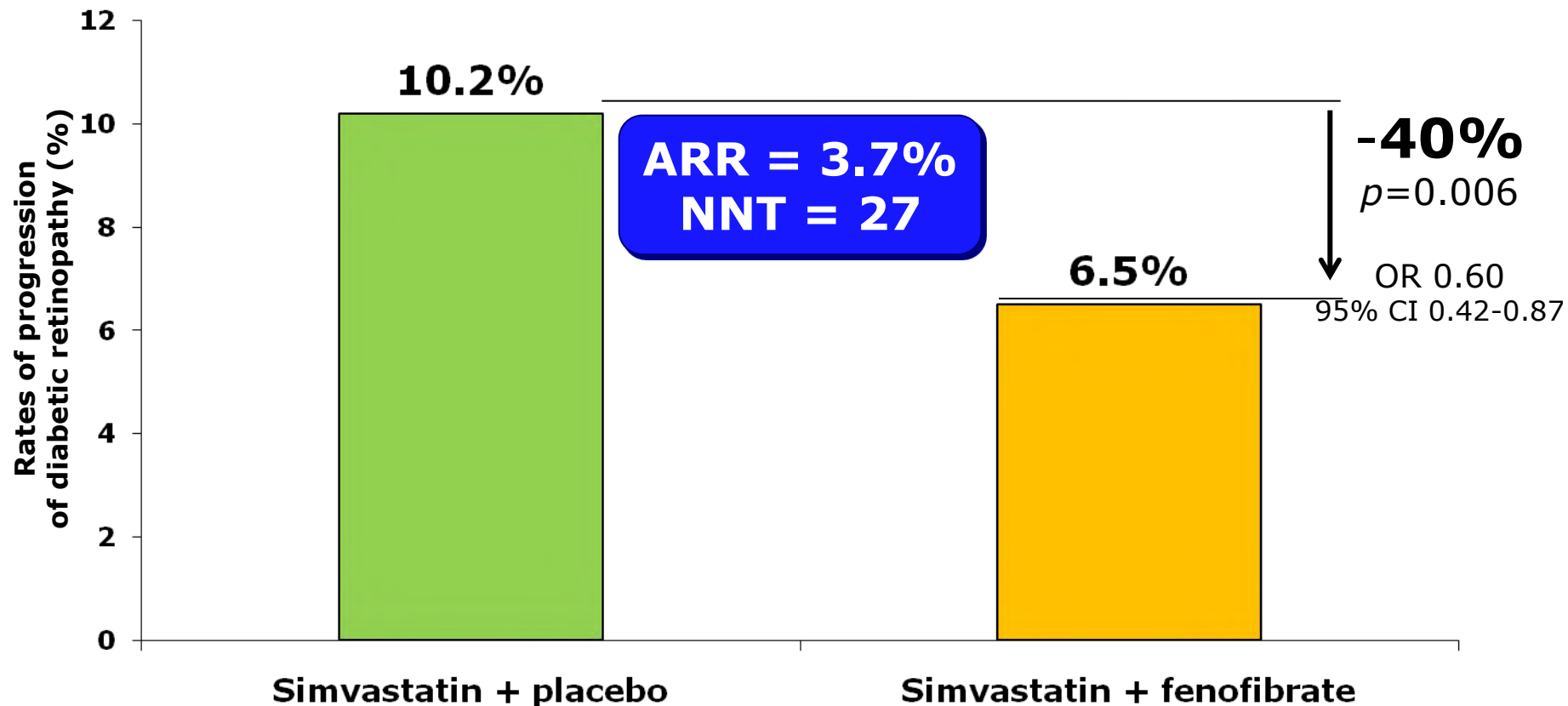
- ☐ Tiến triển nặng bệnh võng mạc ĐTĐ (≥ 3 giai đoạn theo thang điểm ETDRS*)
- ☐ Bệnh võng mạc ĐTĐ cần quang đông (photocoagulation)
- ☐ Bệnh võng mạc ĐTĐ cần phẫu thuật bỏ pha lê dịch (vitrectomy)

*ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Chew EY et al. Am J Cardiol 2007;99(12A):103i-111i.

Kết quả: Fenofibrate giảm tiến triển bệnh võng mạc ĐTĐ 40%

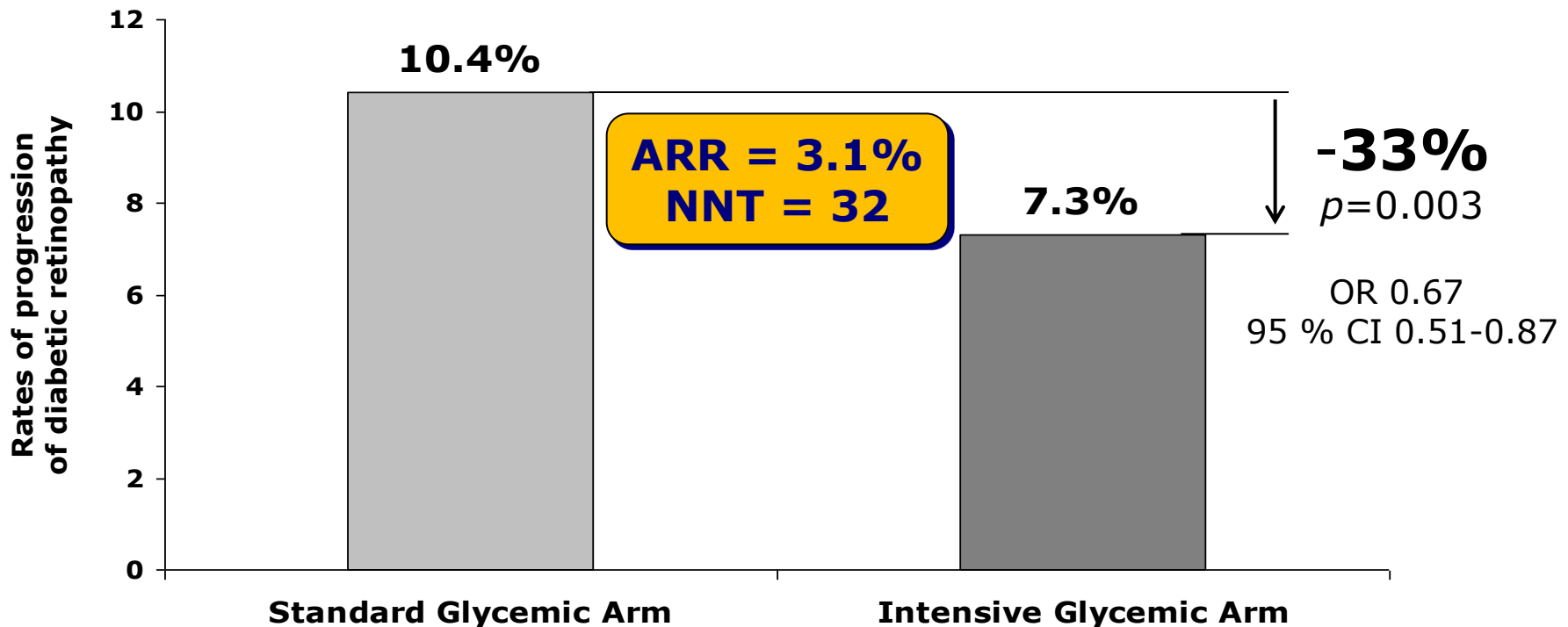
Primary outcome



* 3 step or more progression on the ETDRS scale or development of diabetic retinopathy necessitating laser photocoagulation or vitrectomy

Kết quả: kiểm soát đường máu giảm tiến triển bệnh võng mạc ĐTĐ 33%

Primary outcome



“The microvascular benefits of intensive therapy should be weighed against the increase in total and cardiovascular disease-related mortality, increased weight gain, and high risk for severe hypoglycemia.”

* 3 step or more progression on the ETDRS scale or development of diabetic retinopathy necessitating laser photocoagulation or vitrectomy

Tiếp cận hiện tại và tương lai: giảm nguy cơ mạch máu lớn và vi mạch còn tồn tại



TARGET



**The Lower
The Better**

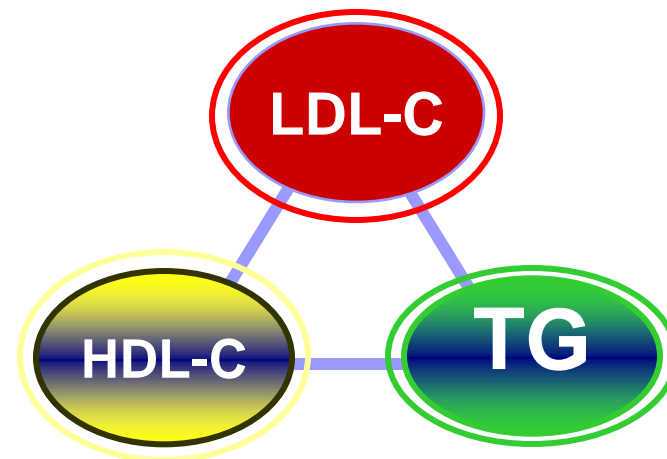
- Statin monotherapy

-Combination therapy

➤ MACROVASCULAR DISEASE

Major reduction in CV morbi-mortality **BUT**
Up 65-90% of CV Events Not Prevented

TARGET
Comprehensive
is the Best?



Điều trị thay đổi lối sống

■ Khuyến cáo AHA:

- ☐ Giảm mỡ bão hoà
- ☐ Thay thực phẩm nhiều mỡ bằng thực phẩm ít mỡ
- ☐ Tăng thực phẩm có mỡ không bão hoà
- ☐ Hạn chế mỡ trans fatty acids
- ☐ Tăng thực phẩm chứa sợi
- ☐ Uống cam, ăn chocolate

Fletcher B, et al. *Circulation*. 2005;112:3184-3209.

Các statins và fibrates sử dụng trong điều trị

■ Statins

- ☐ Simvastatin (Zocor ®)
- ☐ Pravastatin (Pravachol ®, Lipostat ®)
- ☐ Lovastatin (Mevacor ®)
- ☐ Fluvastatin (Lescol, Lescol XL)
- ☐ Atorvastatin (Lipitor ®)
- ☐ Rosuvastatin (Crestor ®)

■ Fibrates

- ☐ Fenofibrate (Lipanthyl ®)
- ☐ Geenfibrozil (Lopid ®)
- ☐ Bezafibrate

Phối hợp thuốc trong điều trị tăng lipid máu kháng trị hoặc tăng lipid máu hỗn hợp

- ▶ Statin + Resin (chú ý : Resin có thể ↑ TG)
- ▶ Statin + Dẫn chất Fibric acid (Gemfibrozil, Fenofibrate)
Nguy cơ bệnh cơ cao khi phối hợp Statin + Gemfibrozil
- ▶ Statin + Fenofibrate hoặc Niacin :
Rất hữu ích để ↑ HDL, ↓ LDL mà không tăng TG ở
bệnh nhân đái tháo đường hay béo phì

Tài liệu : *Mayo Clinic Cardiology Review ;*

Lippincott Williams & Wilkins Co, 2nd 2000 ; p 1308 - 1309

Liều lượng các statins thường dùng để giảm 30-40% LDL-C

Drug	Dose, mg/d	LDL Reduction, %
Atorvastatin	10†	39
Lovastatin	40†	31
Pravastatin	40†	34
Simvastatin	20–40†	35–41
Fluvastatin	40–80	25–35
Rosuvastatin	5–10‡	39–45

Điều trị rối loạn lipid máu: nghiên cứu gộp dựa trên 53 n/c về fibrates và 30 n/v về niacin

- Niacin tăng HDL-C cao hơn Fibrates.
 - Niacin: 16% (6.7 mg/dL; 95% CI, 5.10 to 8.44; $P < .001$) and
 - Fibrates: 10% (4.1 mg/dL; 95% CI, 3.34 to 4.91; $P < .001$)
- Fibrates giảm TG mạnh hơn Niacin.
 - Fibrates: 36% (70.5 mg/dL; 95% CI, -79.78 to -61.22; $P < .001$) and
 - Niacin: 20% (47.0 mg/dL; 95% CI, -60.72 to 34.67; $P < .001$)
- Khuyến cáo NCEP ATP III cập nhật: phối hợp niacin với statin hoặc fibrate với statin trong RLLM hỗn hợp

1. Birjmohun RS. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185-197.
2. Grundy SM, et al. *Circulation*. 2004;110:227-239.
3. Stone NJ. *Am J Cardiol*. 2005;96:53E-59E.

Kết luận

- Rối loạn lipid máu hỗn hợp: \uparrow CE, \uparrow LDL-C, \uparrow TG, \downarrow HDL-C
- Lâm sàng:
 - ☐ Béo phì
 - ☐ HCCH
 - ☐ ĐTĐ2
- Điều trị
 - ☐ Không thuốc: giảm cân, tập luyện, dinh dưỡng
 - ☐ Statin+ fibrate: phù hợp/ Việt Nam