

CẬP NHẬT CÁC KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPIDE MÁU

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

Các khuyến cáo mới hiện hành

- ❖ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias (2011)
- ❖ ESC/EAS European Guideline on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice (2012)
- ❖ ACC/ AHA Guideline on the Treatment of Blood cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (2013)
- ❖ AACE Comprehensive Diabetes Management (2013)
- ❖ KDIGO Clinical Practive Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (2014)

Tiến trình bệnh lý tim mạch

Điều trị tổn thương thâm lạng

Điều trị biến cố lâm sàng



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

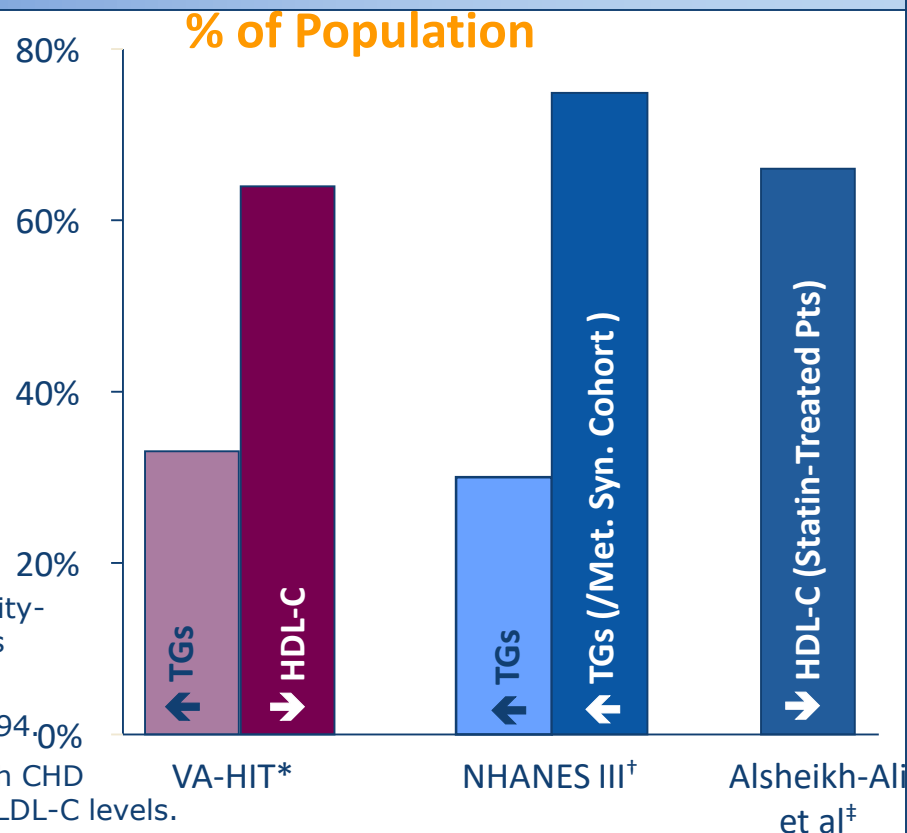
*Population of approximately 8500 community-dwelling men with known CHD; ↑ TGs in this study = levels >200 mg/dL.

†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.

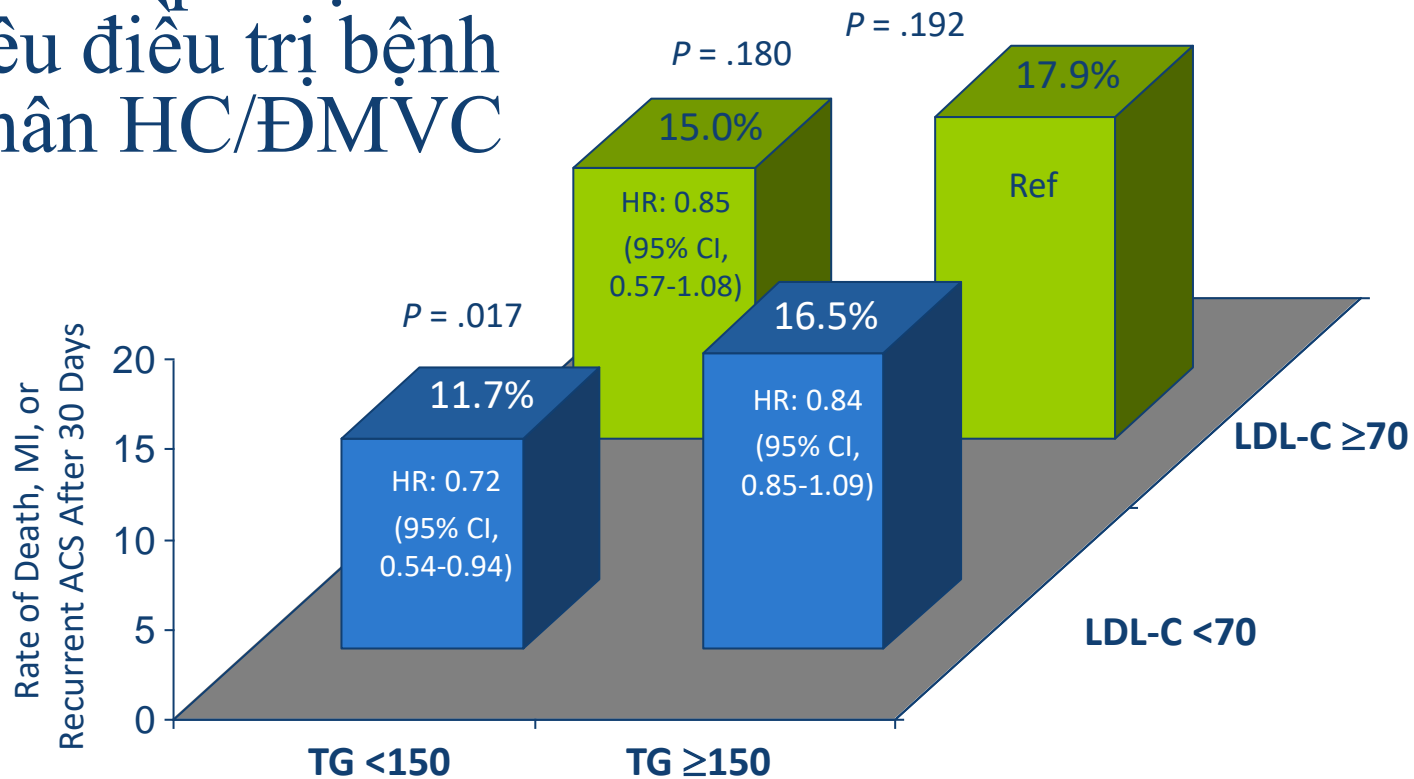
HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; VA-HIT = Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial.

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



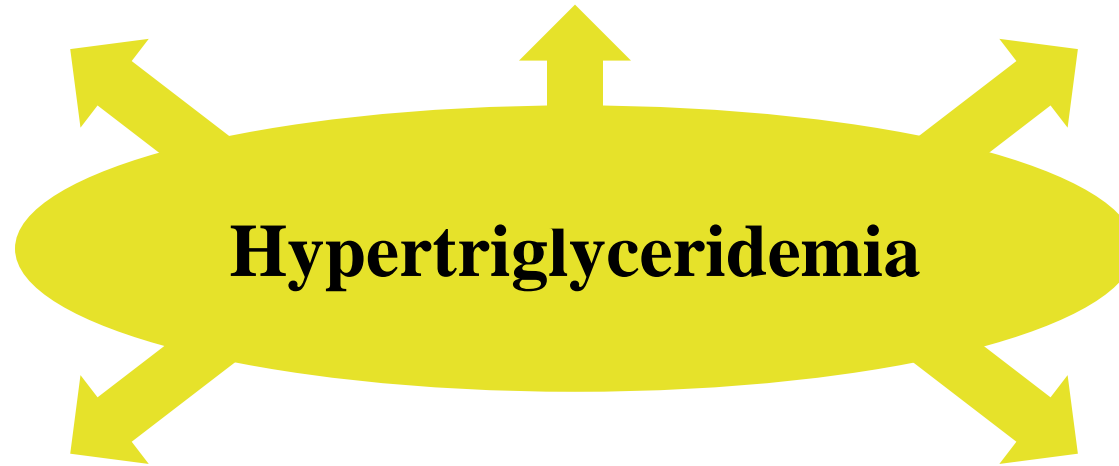


TG có nhiều tác dụng xấu khác nhau

Tăng VLDL-C giàu dư chất

HDL thấp

LDL nhỏ, đậm đặc



Thay đổi đông máu

Gia tăng dư chất của chylomicron

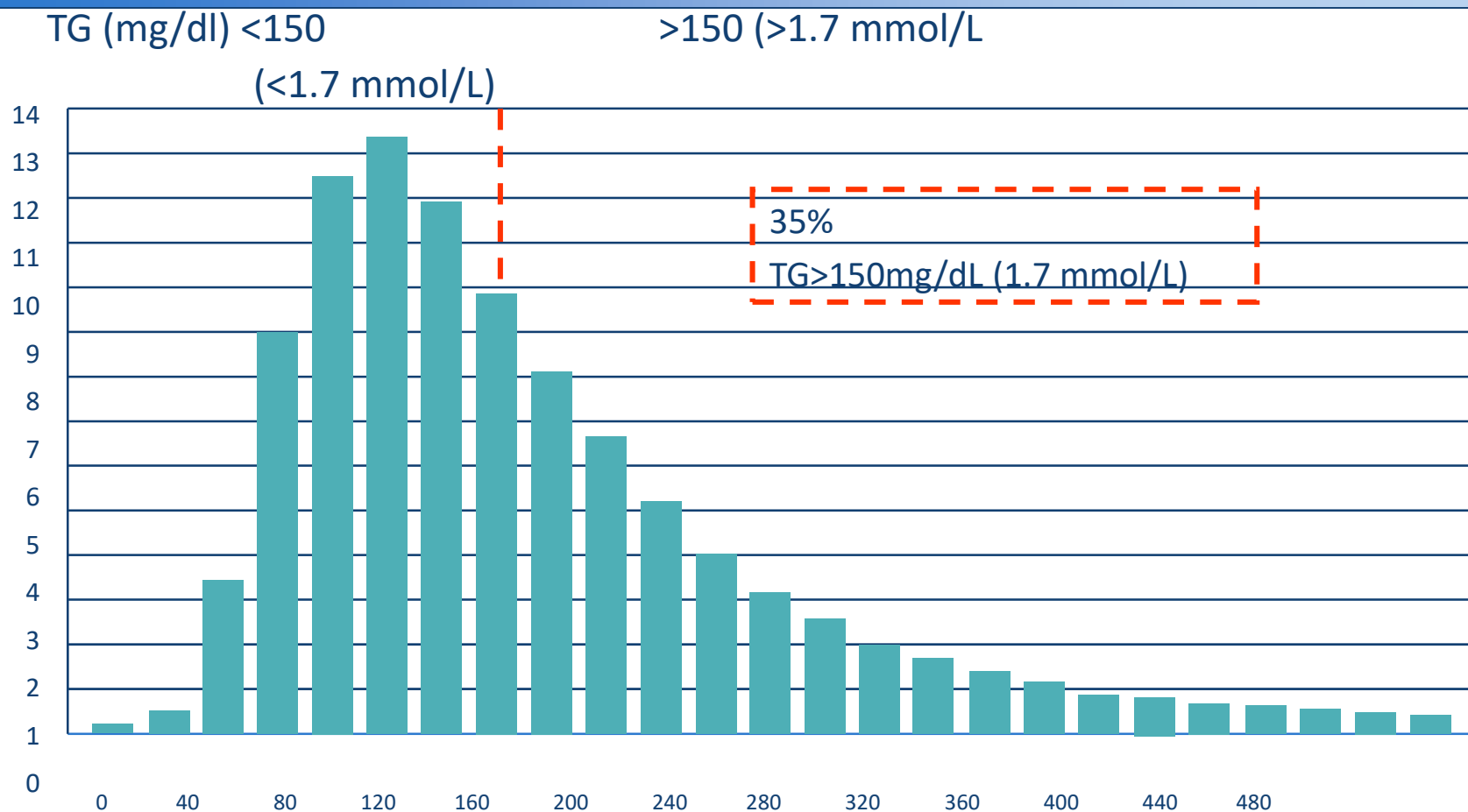
VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.



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

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



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

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

Nguyên nhân của rối loạn lipid máu thứ cấp: tăng triglyceride máu

Related to hypertriglyceridemia

Alcoholism

Diabetes mellitus

Obesity

Estrogen use

Chronic renal failure

Cushing' syndrome

Glucocorticoid use

Beta- blocker use

Duretic use

Hypopituitarism

Hypothyroidism

Pancreatitis

Dysglobulinemia

Glycogen storage disease

Lipodystrophy

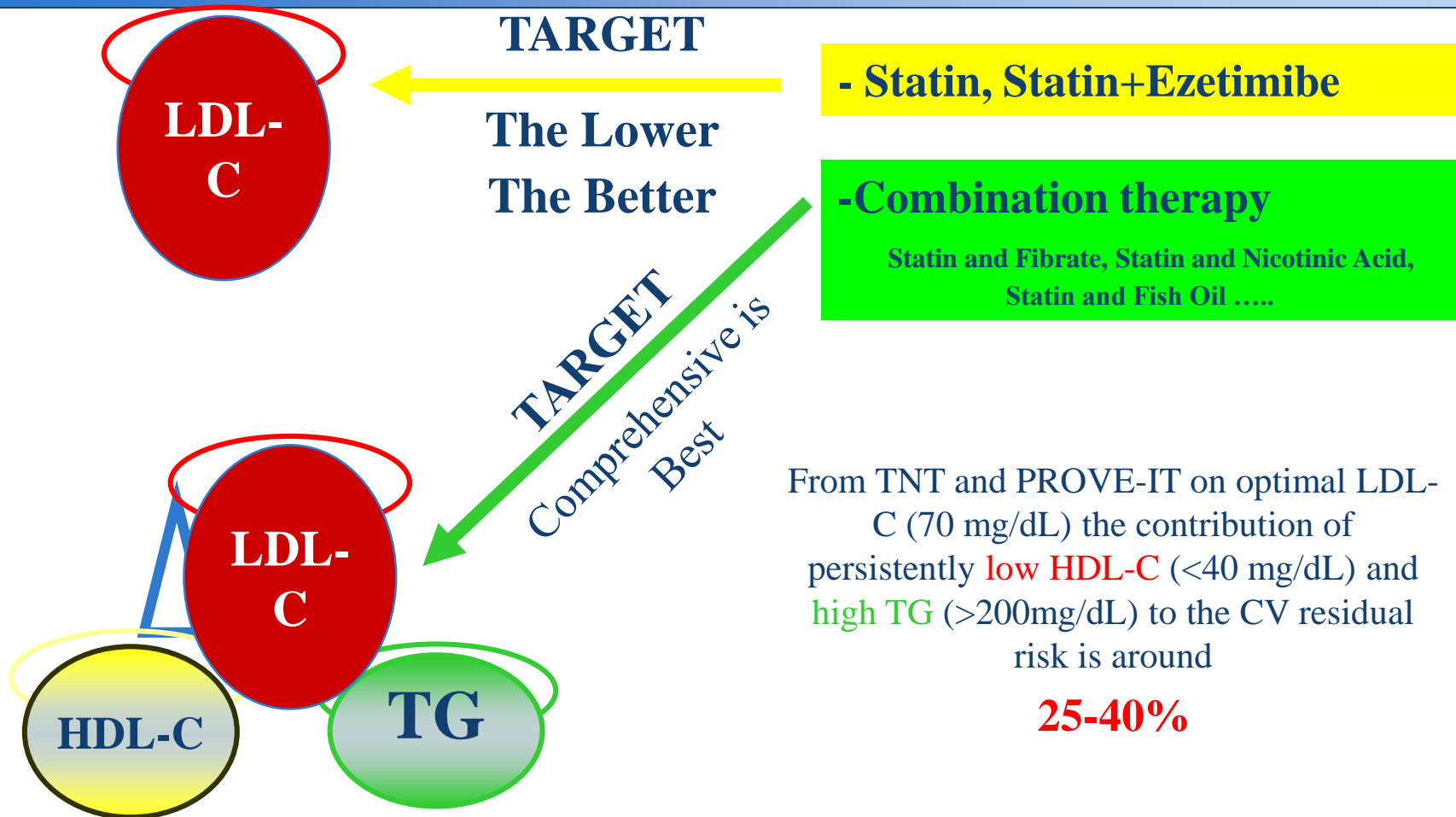
Acute intermittent porphyria

Pregnancy

Stress

Uremia

Phòng ngừa bệnh tim mạch: điều trị giảm nguy cơ





ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]

Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia) **Alberico L. Catapano*** (EAS Chairperson)* (Italy), **Guy De Backer** (Belgium), **Ian Graham** (Ireland), **Marja-Riitta Taskinen** (Finland), **Olov Wiklund** (Sweden), **Stefan Agewall** (Norway), **Eduardo Alegria** (Spain), **M. John Chapman** (France), **Paul Durrington** (UK), **Serap Erdine** (Turkey), **Julian Halcox** (UK), **Richard Hobbs** (UK), **John Kjekshus** (Norway), **Pasquale Perrone Filardi** (Italy), **Gabriele Riccardi** (Italy), **Robert F. Storey** (UK), **David Wood** (UK).

Những vấn đề nổi bật

- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá toàn diện yếu tố nguy cơ tim mạch và khẳng định xơ vữa động mạch là một bệnh lý đa yếu tố nguy cơ. Từ đó, khuyến cáo này hướng dẫn sử dụng thang điểm SCORE là nền tảng trong đánh giá tầm soát nguy cơ tim mạch.
- Xác định các mục tiêu điều trị chặt chẽ
- Vai trò nền tảng của việc thay đổi lối sống cho tất cả mọi đối tượng nguy cơ
 - Hướng dẫn điều trị trên những đối tượng chuyên biệt

Giá trị của các thông số lipid

Recommendations	Class ^a	Level ^b
TC is recommended to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening and risk estimation.	I	C
TG adds information on risk and is indicated for risk estimation.	I	C
HDL-C is a strong risk factor and is recommended to be used for risk estimation.	I	C
Non-HDL-C should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
Lp(a) should be recommended in selected cases at high risk and in subjects with a family history of premature CVD.	IIa	C
Apo B should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
The ratio apo B/apo AI combines the risk information of apo B and apo AI and may be recommended as an alternative analysis for risk screening.	IIb	C
The ratio non-HDL-C/HDL-C may be recommended as an alternative analysis for risk screening.	IIb	C

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

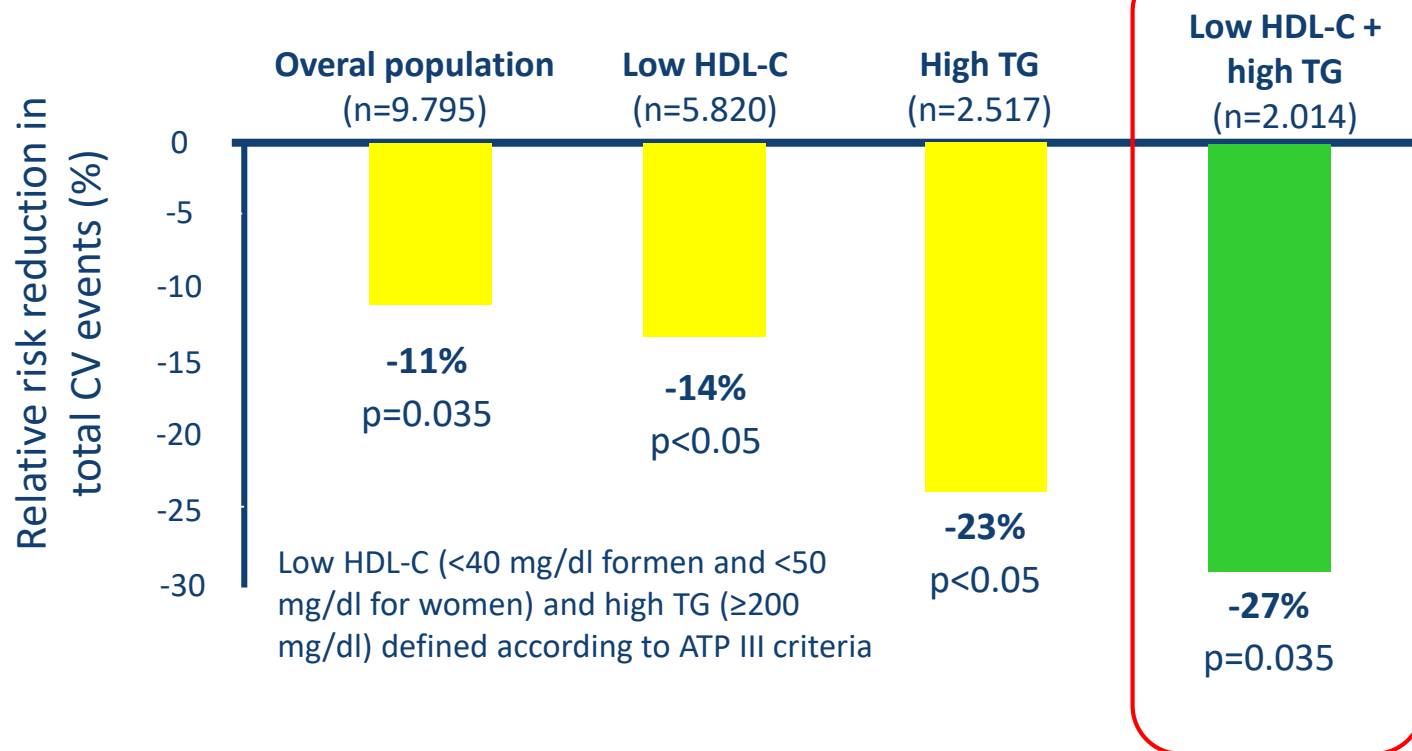
Hiệu quả của statins trên biến cố vi mạch

✓ 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



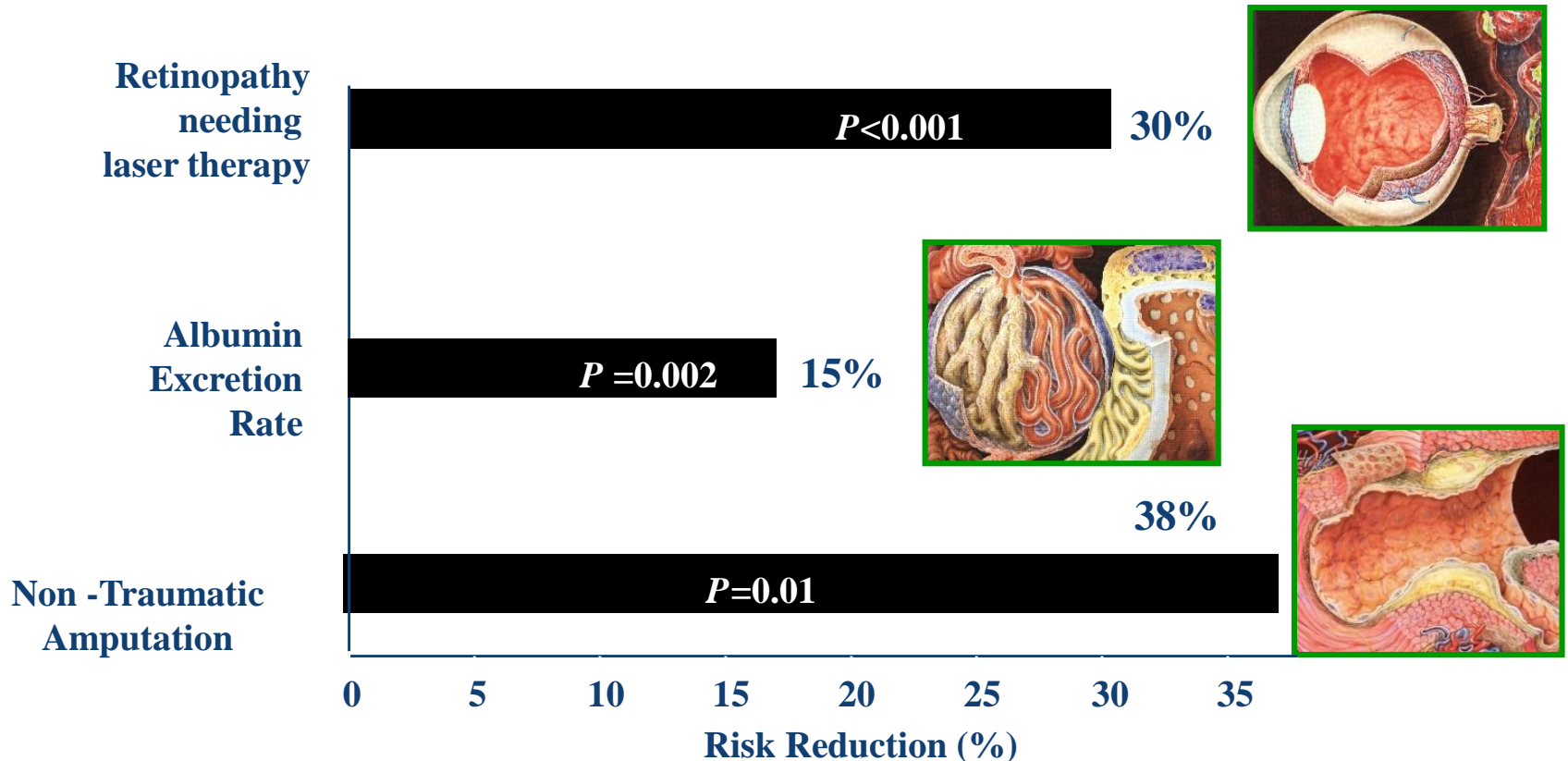
* CTTC: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Meta-analysis of 14 trials, n=90.056, 1994-2004

Nghiên cứu FIELD: bệnh nhân rối loạn lipid sinh xơ vừa 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



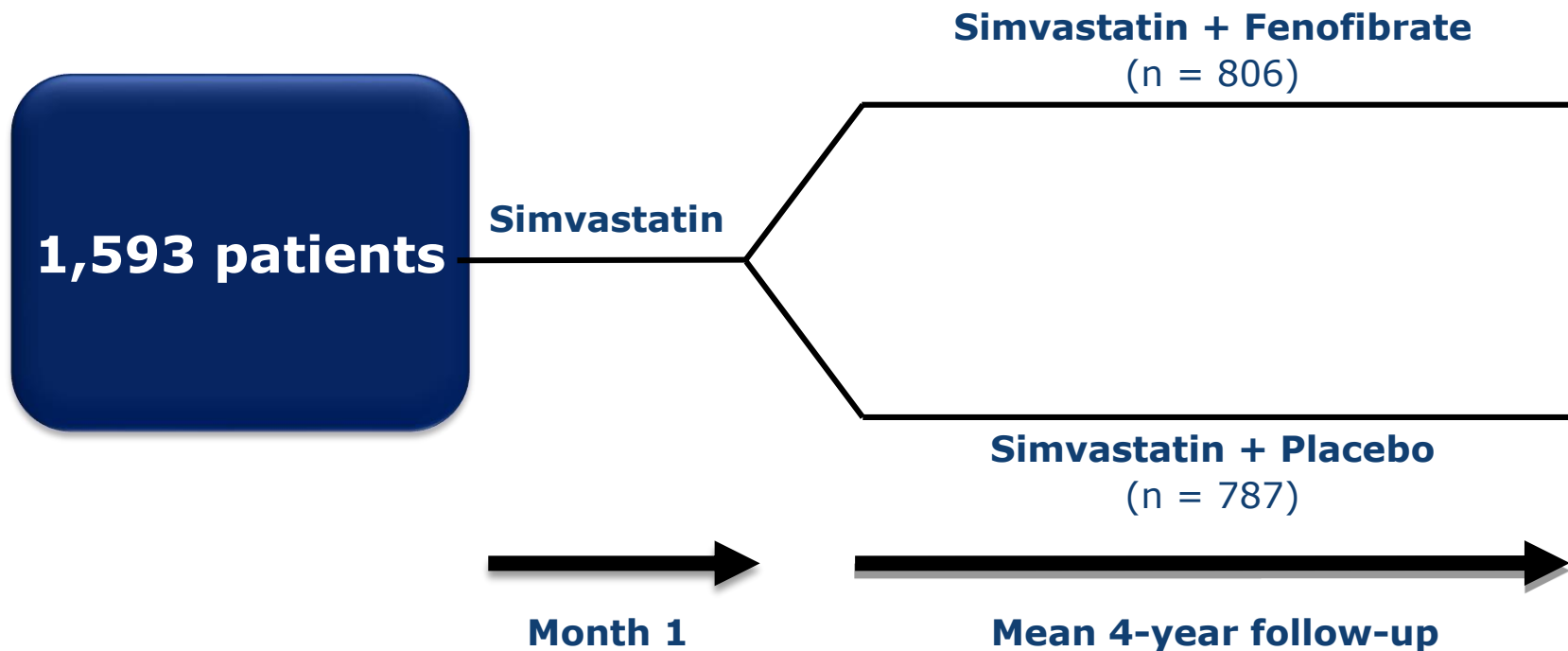
Effects independent of the degree of glycemic control (HbA1c)
Blood Pressure or concomitant medications!



Nghiên cứu ACCORD- EYE

Nhánh Lipid

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



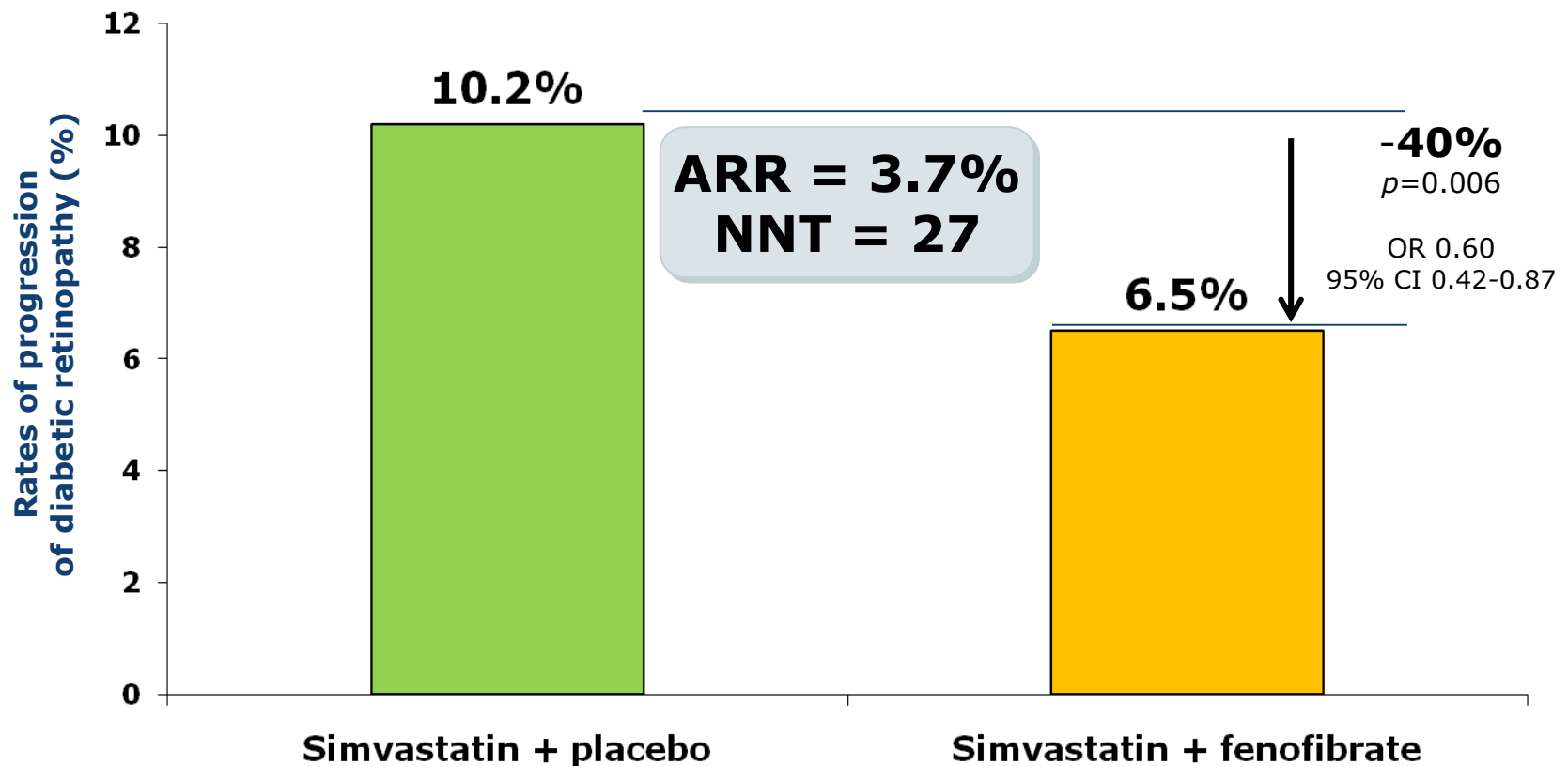
Ginsberg HN et al. Am J Cardiol 2007;99(12A):56i-67i.

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.

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

Primary outcome



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

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. N Engl J Med June 29, 2010. epub.



KHUYẾN CÁO ACC/AHA 2013 VỀ ĐIỀU TRỊ CHOLESTEROL MÁU NHẪM GIẢM NGUY CƠ TIM MẠCH DO XƠ VỮA/ NGƯỜI LỚN

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Bốn nhóm bệnh có lợi khi sử dụng statins

1. Bệnh nhân có bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD)
2. Tăng tiên phát LDL-C ≥ 190 mg/dL
3. ĐTĐ có tuổi từ 40-75 kèm LDL-C 70-189 mg/dL và không kèm ASCVD
4. Nguy cơ 10 năm ASCVD $\geq 7.5\%$, không kèm bệnh ASCVD hoặc ĐTĐ kèm LDL-C 70-189 mg/dL

ASCVD: Atherosclerose Cardiovascular Disease

Khuyến cáo về an toàn khi sử dụng thuốc giảm lipid máu không phải statin

<p>2. Fenofibrate may be considered concomitantly with a low- or moderate-intensity statin only if the benefits from ASCVD risk reduction or triglyceride lowering when triglycerides are >500 mg/dL, are judged to outweigh the potential risk for adverse effects.</p>	<p>E (Expert)</p>	<p>---</p>	<p>IIb</p>	<p>C (14)</p>
<p>3. Renal status should be evaluated before fenofibrate initiation, within 3 months after initiation, and every 6 months thereafter. Assess renal safety with both a serum creatinine level and an eGFR based on creatinine.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenofibrate should not be used if moderate or severe renal impairment, defined as eGFR <30 mL/min per 1.73 m², is present. If eGFR is between 30 and 59 mL/min per 1.73 m², the dose of fenofibrate should not exceed 54 mg/day. If, during follow-up, the eGFR decreases persistently to ≤30 mL/min per 1.73 m², fenofibrate should be discontinued. 	<p>B (Moderate)</p>	<p>66, 67</p>	<p>I</p> <p>III: Harm</p>	<p>B</p> <p>B</p>



Phối hợp statin và fenofibrate được các khuyến cáo của thế giới đồng thuận

2015



Ở BN đạt mục tiêu LDL-C nhưng **TG \geq 200mg/dL** và HDL-C thấp (<35 mg/dL) thì phác đồ điều trị phải thêm **fibrates**, niacin hoặc liều cao omega-3 để đạt mục tiêu non-HDL-C

2012



Xem xét phối hợp **fenofibrate** khi **TG >200mg/dL** (>2.3mmol/L) và HDL-C thấp, đặc biệt khi có bệnh lý võng mạc. Phối hợp với gemfibrozil không được khuyến cáo

2011



Fibrate (fenofibrate) có thể dùng đồng thời với statin để tăng hiệu quả kiểm soát lipid máu ở những đối tượng có RLLM dạng xơ vữa, đặc biệt ở những bệnh nhân bị hội chứng chuyển hóa hoặc ĐTĐ

2015



Phối hợp statin với **fibrate** hiệu quả trong việc điều trị LDL-C, HDL-C, TG



European Heart Journal (2011) 32, 1769 – 1818

International Diabetes Federation, 2012

DIABETES CARE ; VOLUME 38 | SUPPLEMENT 1 | PAGES S1-S94; JAN, 2015

AAACE/ACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract. 2015;21(Suppl 1)

Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị RLLM 2015

Hội Tim Mạch Học Việt Nam



HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

Vị trí fibrate trong khuyến cáo điều trị RLLM của Hội TM Việt Nam

Hạ triglyceride (Mức khuyến cáo: I)

Tăng HDL-C

Giảm 13% biến cố tim mạch chính, chủ yếu biến cố mạch vành

Vai trò trong RLLM hỗn hợp

Phối hợp statin + fenofibrate: hiệu quả & an toàn

Giảm NCTM cho BN ĐTĐ có RLLM sinh xơ vữa khi dùng đơn trị hoặc phối hợp statin

Vai trò trong hội chứng chuyển hóa



Khuyến cáo điều trị HDL-C thấp và tăng triglyceride

Khuyến cáo điều trị tăng TG			Khuyến cáo điều trị HDL-C thấp		
Khuyến cáo	Nhóm	Mức chứng cứ	Khuyến cáo	Nhóm	Mức chứng cứ
Khuyến cáo dùng fibrates	I	B	Statin và fibrates làm tăng HDL-C gần như nhau, có thể xem xét dùng	IIb	B
n-3 fatty acid	IIa	B	Hiệu quả làm tăng HDL-C của fibrates có thể nhiều hơn ở bệnh nhân ĐTĐ	IIb	B
Statin + Fibrate	IIa	B			
Có thể xem xét kết hợp fibrate với n-3 fatty acid	IIb	B			





Khuyến cáo 2013 của Hội các nhà nội tiết lâm sàng Mỹ: vẫn áp dụng mục tiêu LDL-C trên bệnh nhân ĐTĐ nguy cơ cao hay trung bình



CVD RISK FACTOR MODIFICATIONS ALGORITHM

DYSLIPIDEMIA

HYPERTENSION

THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES (See Obesity Algorithm)

LIPID PANEL: Assess CVD Risk

Statin Therapy

If TG > 500 mg/dL, fibrates, omega-3 ethyl esters, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	MODERATE	HIGH
	DM but no other major risk and/or age <40	DM + major CVD risk(s) (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking) or CVD*
	DESIRABLE LEVELS	
LDL-C (mg/dL)	<100	<70
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100
TG (mg/dL)	<150	<150
TC/HDL-C	<3.5	<3.0
Apo B (mg/dL)	<90	<80
LDL-P (nmol/L)	<1200	<1000

If not at desirable levels:

Intensify TLC (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; Consider additional therapy

To lower LDL-C:
To lower Non-HDL-C, TG:
To lower Apo B, LDL-P:

Intensify statin, add ezetimibe &/or colesevelam &/or niacin
Intensify statin &/or add OM3EE &/or fibrates &/or niacin
Intensify statin &/or ezetimibe &/or colesevelam &/or niacin

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

* even more intensive therapy might be warranted

GOAL: SYSTOLIC ~130, DIASTOLIC ~80 mm Hg

ACEi or ARB

For initial blood pressure >150/100 mm Hg: Dual therapy

ACEi or ARB +	Thiazide	✓
	Calcium Channel Blocker	✓
	β-blocker	✓

If not at goal (2-3 months)

Add β-blocker or calcium channel blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2-3 months)

Add next agent from the above group, repeat

If not at goal (2-3 months)

Additional choices (α-blockers, central agents, vasodilators, spironolactone)

Achievement of target blood pressure is critical

Copyright © 2013 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AACE.

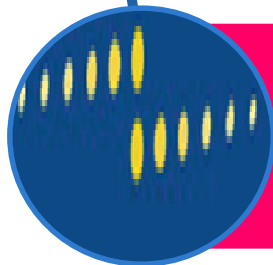
American Association of Clinical Endocrinologists



Xử trí RLLM ở BN hội chứng chuyển hóa



Can thiệp lối sống cũng như duy trì chế độ ăn hợp lý



Fibrate và statins được ưu tiên lựa chọn. Fibrates có hiệu quả trong giảm TG và tăng HDL-C (2 rối loạn chính trong HCCH), statins hiệu quả giảm LDL-C (một RLLM ít gặp hơn trong HCCH)



Sự phối hợp fibrates và statins có hiệu quả cao trong kiểm soát các bất thường của lipid máu trên bệnh nhân có HCCH

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