

SỬ DỤNG STATIN Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH THẬN MẠN

Nguyễn Thy Khuê*

Rối loạn chuyển hóa lipid thường gặp nhưng không xảy ra ở tất cả bệnh nhân bị bệnh thận mạn (BTM). Các yếu tố quyết định rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân BTM bao gồm mức lọc cầu thận, có bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), tiểu đạm nặng, dùng thuốc ức chế miễn dịch, các kiểu điều trị thay thế thận (lọc máu, lọc màng bụng hay ghép thận), các bệnh đi cùng, tình trạng dinh dưỡng.

Đối với dân số chung, LDL là yếu tố nguy cơ độc lập của xơ vữa động mạch và thường được xem là mục tiêu để đánh giá rối loạn chuyển hóa lipid và điều trị, nhưng ở bệnh nhân có bệnh thận mạn, nồng độ LDL và cholesterol có thể thay đổi do tình trạng kém dinh dưỡng, mất năng lượng, hiện tượng viêm. Các nghiên cứu quan sát ở bệnh thận mạn lọc thận cho thấy nguy cơ tử vong chung và tử vong do tim mạch đều gia tăng ở nhóm có LDL cholesterol và cholesterol toàn phần thật thấp hay thật cao. Do bản chất bệnh thận mạn đã là một yếu tố nguy cơ tim mạch và các nghiên cứu điều trị rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh thận mạn nhằm vào giảm tử vong và nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch. Ủy ban về lipid của KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) không khuyến cáo theo dõi hiệu quả điều trị bằng LDL, nhưng có thể đo nồng độ LDL để đánh giá sự tuân trị của bệnh nhân.

Ngoài ra, trong đánh giá ban đầu bệnh nhân có bệnh thận mạn cũng cần đo bộ lipid (cholesterol, LDL-, HDL-cholesterol và triglyceride) chủ yếu là để xác định các rối loạn nặng như tăng cholesterol và/hoặc tăng triglyceride và loại trừ các nguyên nhân gây rối loạn lipid máu thứ phát có thể điều trị được. Bảng 1 trình bày các trường hợp rối loạn chuyển hóa lipid thứ phát. Nếu trong đánh giá ban đầu, nồng độ LDL > 4,9mmol/L (190mg/dL) và triglyceride > 11,3mmol/L (1000mg/dL) nên hỏi ý kiến chuyên gia để điều trị thích hợp.

Nghiên cứu điều trị lipid máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn không nhiều bằng ở dân số chung, nhất là ở bệnh nhân đái tháo đường. Các rối loạn

lipid máu thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn khá giống bệnh nhân ĐTĐ với tăng triglyceride, giảm HDL, cholesterol và LDL có thể tăng hoặc không tùy giai đoạn của bệnh thận mạn.

Bảng 1: Nguyên nhân của rối loạn chuyển hóa lipid thứ phát

Nguyên nhân nội khoa
Hội chứng thận hư
Uống nhiều rượu
Suy giáp
Bệnh gan
Đái tháo đường
Nguyên nhân do thuốc
13-cis-retinoic acid
Androgen
Thuốc chống động kinh
Thuốc ngừa thai dạng uống
Điều trị bằng thuốc kháng retrovirus hoạt tính
Corticosteroid
Thuốc lợi tiểu
Cyclosporin
Thuốc chặn beta
Sirolimus

Năm 2013 KDIGO đưa ra hướng dẫn điều trị giảm cholesterol ở bệnh nhân trưởng thành có BTM. Các hướng dẫn cơ bản được trình bày như sau:

1) Ở người ≥ 50 tuổi có eGFR < 60ml/1 phút/1,73m², không điều trị bằng lọc thận mạn tính hoặc thay thận (GFR ở mức 3a đến 5), KDIGO khuyến cáo dùng statin hoặc phối hợp statin/ezetimibe. (1A)

2) Ở người ≥ 50 tuổi bị BTM có eGFR ≥ 60 ml/1 phút/1,73m² (GFR ở mức 1-2), KDIGO khuyến cáo sử dụng statin. (1B)

3) Ở người từ 18-49 tuổi có BTM, không điều trị bằng lọc thận hoặc thay thế thận KDIGO khuyến cáo dùng statin khi có một hoặc nhiều hơn các tình trạng sau đây (2A):

- Đã biết có bệnh mạch vành (nhồi máu cơ tim hoặc tái thông mạch vành).
- Đái tháo đường
- Đã bị đột quỵ thiếu máu

*PGS TS Chủ tịch Hội Nội tiết – Đái tháo đường Việt Nam

Bảng 2: Liều statin khuyến cáo bởi KIDIGO dựa trên các thử nghiệm lâm sàng*.

Statin	eGFR 1-2	eGFR 3a-5
Lovastatin	Như dân số chung	Không có dữ liệu
Fluvastatin	Như dân số chung	80 mg
Atorvastatin	Như dân số chung	20 mg
Rosuvastatin	Như dân số chung	10 mg
Simvastatin/ezetimibe	Như dân số chung	20/10 mg
Pravastatin	Như dân số chung	40 mg
Simvastatin	Như dân số chung	40 mg
Pitavasstatin	Như dân số chung	2 mg

*Chú thích: Liều statin có thể thấp hơn khuyến cáo ở bệnh nhân Châu Á. Rosuvastatin liều 40mg không sử dụng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-2 không ghép thận vì có thể làm tăng biến cố ở thận. Cyclosporin có thể ngăn cản chuyển hóa của vài loại statin, làm tăng nồng độ trong máu. Dữ kiện dựa trên các nghiên cứu ALERT, 4D, AURORA, SHARP.

d. Nguy cơ xuất hiện biến cố tử vong do bệnh mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong trong vòng 10 năm >10%

4) Bệnh nhân có BTM đã phụ thuộc vào lọc thận, KDIGO gợi ý không bắt đầu dùng statin hoặc statin/ezetimibe (2A).

5) Bệnh nhân trưởng thành bị BTM đã dùng statin hoặc phối hợp statin/ezetimibe trước khi bắt đầu lọc thận, KDIGO gợi ý nên tiếp tục dùng các thuốc này.(2C)

6) Ở bệnh nhân trưởng thành đã được ghép thận, KDIGO gợi ý nên dùng statin (2B)

Chú thích về mức độ khuyến cáo:

- Mức độ 1: Chúng tôi khuyến cáo
- Mức độ 2: Chúng tôi gợi ý

Loại A: chất lượng bằng chứng cao, Hiệp hội tin tưởng rằng hiệu quả thật rất gần với ước lượng của hiệu quả (trong nghiên cứu).

Loại B: chứng cứ trung bình, hiệu quả thật có lẽ gần với ước lượng của hiệu quả, nhưng cũng có thể khác biệt nhiều.

Loại C: chứng cứ thấp, hiệu quả thật có thể khác nhiều so với ước lượng của hiệu quả.

Loại D: chứng cứ rất thấp. Ước lượng của hiệu quả rất không chắc chắn, và thường khác rất xa với sự thật.

Do tiềm năng độc tính của statin liều cao, ở người trưởng thành có eGFR<60ml/phút/1,73m², KDIGO khuyến dùng liều statin đã được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng. (Bảng 2)

Bảng 3: Tóm tắt các nghiên cứu các thử nghiệm về điều trị rối loạn chuyển hóa lipid lên kết cục tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn

Nghiên cứu	Dân số	Giai đoạn BTM	Can thiệp/ theo dõi	Kết cục chính	Kết quả
Pravastatin Pooling Project	n = 19768 Bệnh thận mạn = 4491 (22.8%)	eGFR 30–60 (giai đoạn 3)	40 mg pravastatin sv giả dược. Theo dõi trung bình 5,2 năm	Biến cố tim mạch (NMCT, TV do BMV, tái thông MV).	Giảm 23% tỉ suất mới mắc của kết cục (HR: 0,77; KTC 95%: 0,68–0,86)
TNT- phân nhóm	n = 1859 BTM + HC chuyển hóa	eGFR <60 loại trừ lọc thận (giai đoạn 2–4)	80 mg atorvastatin sv 10 mg atorvastatin Theo dõi 5 năm	Biến cố tim mạch (TV, NMCT không TV, đột quỵ không TV)	Giảm nguy cơ biến cố 33% ở nhóm 80 mg atorv. (HR: 0,68; KTC 95% 0,55–0,84; p = 0,003)
4D	n=1255	eGFR<15 (giai đoạn 5)	Atorvas 20 mg sv giả dược Theo dõi 4- năm	TV do tim mạch, NMCT không TV, đột quỵ)	Giảm nguy cơ biến cố 8% (RR: 0,92; KTC 95%: 0,77–1,1; p = 0,37)
AURORA	n = 2766	eGFR<15 (giai đoạn 5)	Rosuv. 10 mg vs giả dược Theo dõi 3,2 năm	Biến cố tim mạch (TV, NMCT không TV, đột quỵ không TV)	Giảm nguy cơ biến cố 9,9% (HR: 0,96; KTC 95%: 0,84–1,11; p = 0,59)
SHARP	n = 9270	6247 bệnh nhân giai đoạn 2–4 3023 bệnh nhân giai đoạn 5	Simvas 20 mg + ezetimibe 10 mg sv giả dược Theo dõi 4,9 năm	TV, NMCT không tử vong, đột quỵ không xuất huyết, tái thông mạch máu	Giảm nguy cơ kết cục 17% (RR: 0,83; KTC 95%: 0,74–0,94; p = 0,0021)
ALERT	n = 2102	Bệnh nhân ghép thận	40–80 mg fluvastatin sv giả dược. Theo dõi 6 năm, kéo thêm đến 8 năm	TV do tim mạch, NMCT không tử vong, can thiệp mạch vành	6 năm đầu không khác biệt về kết cục giữa 2 nhóm (p = 0,139). 2 năm tiếp theo RR: 0,79; KTC 95%: 0,55–0,93; p = 0,036

Chú thích: TV: tử vong; NMCT: nhồi máu cơ tim; RR nguy cơ tương đối; KTC khoảng tin cậy; HR tỉ số nguy cơ; TD theo dõi; eGFR: độ lọc cầu thận ước tính; sv: so với. The 4D Study (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). AURORA Study (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events). SHARP (Study of Heart and Renal Protection). ALERT Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. TNT Treating to New Targets trial.

Bảng 4: Các giai đoạn của bệnh thận mạn (KDIGO 2012) dựa vào độ lọc cầu thận (ml/phút/1,73m²)

Giai đoạn	Độ lọc cầu thận (ĐLCT), ml/phút/1,73m ²
1	Bình thường hoặc cao, ĐLCT ≥ 90
2	Giảm nhẹ, ĐLCT = 60-89
3a	Giảm nhẹ đến vừa, ĐLCT = 45-59
3b	Giảm vừa đến nặng, ĐLCT = 30-44
4	Giảm nặng, ĐLCT = 15-29
5	Suy thận, ĐLCT < 15

Ở bệnh nhân ĐTD, cho đến nay không có nghiên cứu lớn nào về điều trị rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân ĐTD có BTM. Các rối loạn lipid máu thường gặp ở bệnh nhân BTM khá giống bệnh nhân ĐTD với tăng triglyceride, giảm HDL, cholesterol và LDL có thể tăng hoặc không tùy giai đoạn của BTM, tình trạng viêm, dinh dưỡng như đã đề cập ở trên. Điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTD được dựa trên khuyến cáo của Hiệp Hội Đái Tháo Đường Mỹ và KIDIGO, có thể dựa trên các nguyên tắc sau:

Mục tiêu điều trị lipid máu ở bệnh nhân ĐTD

- Mục tiêu LDL <100 mg/dL
- LDL <70mg/dL cũng là một chọn lựa

- Hiệp hội khuyến cáo điều trị bằng statin, hoặc statin/ezetimibe để phòng ngừa các biến cố tim mạch quan trọng ở bệnh nhân ĐTD có bệnh thận bao gồm cả bệnh nhân đã ghép thận,.
- Không dùng statin ở bệnh nhân ĐTD type 2 đang điều trị lọc thận, không có một chỉ định tim mạch đặc biệt nào.

Tài liệu tham khảo:

- 1/ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.
- 2/ National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003. 41(Suppl 3): S38,
- 3/ Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG và cs. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, giả dược-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
- 4/ Baigent C, Landray MJ, Reith C và cs. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
- 5/ Wanner C, Krane V, Marz W và cs. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
- 6/ Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE và cs. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
- 7/ Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease
- 8/ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, và cs thay mặt nhóm nghiên cứu Treating to New Targets (TNT) * *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.