

Điều trị rối loạn lipid máu và tỉ lệ đạt cholesterol mục tiêu trên bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp hoặc bệnh mạch vành ổn định tại Việt Nam - Kết quả từ Nghiên cứu DYSIS II (Dyslipidemia International Study II)

Nguyễn Lâm Việt¹, Phạm Nguyễn Vinh², Võ Thành Nhân³, Đỗ Quang Huân⁴, Phạm Mạnh Hùng¹, Phan Đình Phong¹, Đặng Mai Trâm⁵, Baishali Ambegaonka⁶, Carl A Baxter⁶, Philippe Brudi⁶, Martin Horack⁶, Dominik Lautsch⁶, Anselm Gitt⁶

Viện Tim Mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai, TP. Hà Nội ¹

Bệnh viện Tim Tâm Đức, TP. Hồ Chí Minh ²

Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. Hồ Chí Minh ³

Viện Tim, TP. Hồ Chí Minh ⁴

Văn phòng Đại diện MSD tại TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam ⁵

Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, Hoa Kỳ ⁶

Nguồn tài trợ: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, Hoa Kỳ

TÓM LƯỢC

Tổng quan: Bệnh nhân có bệnh mạch vành (BMVÔĐ) đã được chẩn đoán và những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) luôn có nguy cơ tái phát các biến cố tim mạch cao. Rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ (YTNC) chính của bệnh tim mạch; tuy nhiên, hiện chưa có đầy đủ thông tin về mức độ rối loạn lipid máu và phương pháp điều trị ở từng quốc gia.

Phương pháp: Nghiên cứu DYSIS II (Dyslipidemia International Study) là một nghiên cứu quan sát đa quốc gia thu nhận các đối tượng có BMVÔĐ và những đối tượng đang nhập viện với HCMVC. Bài viết này liên quan đến các đối tượng được thu nhận ở Việt Nam. Toàn bộ xét nghiệm về lipid máu

và việc sử dụng liệu pháp điều trị rối loạn lipid máu (LLT) đã được ghi nhận vào thời điểm ban đầu, và riêng đối với nhóm HCMVC, ở thời điểm 4 tháng sau khi xuất viện.

Kết quả: Tổng cộng 407 bệnh nhân với BMVÔĐ và 205 bệnh nhân HCMVC được tuyển chọn ở Việt Nam. Vào thời điểm ban đầu, 95,8% đối tượng trong đoàn hệ (cohort) BMVÔĐ và 73,7% trong đoàn hệ HCMVC đang được điều trị với LLT. Những bệnh nhân được điều trị có nồng độ cholesterol - lipoprotein có tỉ trọng thấp (LDL-C) thấp hơn những bệnh nhân không được điều trị; dẫn đến tỉ lệ đạt mục tiêu LDL-C cao hơn (BMVÔĐ: 29,6% so với 11,8%, $p = 0,11$, HCMVC: 33,8% so với 14,8%, $p < 0,01$). Sau theo dõi 4 tháng, tỷ lệ đạt mục tiêu

LDL-C đã gia tăng đáng kể trong nhóm HCMVC (từ 0,0% vào thời điểm ban đầu đến 33,3% vào thời điểm 4 tháng), nhóm này lúc đầu chưa được điều trị hạ lipid máu và đây là kết quả đáp ứng với điều trị khởi đầu sau khi nhập viện. Tuy nhiên, các bệnh nhân đã được điều trị hạ LDL-C trước khi bị HCMVC thì chỉ được cải thiện một phần nhỏ. Trong vòng 4 tháng sau khi xuất viện, chỉ 12,7% bệnh nhân được kiểm tra lại nồng độ lipid máu.

Kết luận: Mức độ rối loạn lipid máu là vấn đề đáng quan tâm ở nhóm bệnh nhân có bệnh mạch vành ở Việt Nam, khi chỉ có một số ít bệnh nhân đạt được mức LDL-C như khuyến cáo. LLT đã được sử dụng rộng rãi nhưng hiếm khi được điều chỉnh liều để đạt mục tiêu điều trị, cho thấy cần phải cải thiện việc theo dõi và điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ rất cao này.

Các từ khóa: cholesterol, rối loạn lipid máu, statin, ezetimibe, bệnh mạch vành ổn định, hội chứng mạch vành cấp, nhồi máu cơ tim, cholesterol-lipoprotein có tỉ trọng thấp.

MỞ ĐẦU

Bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở Việt Nam. Năm 2008, tỉ lệ tử vong (tử suất) chuẩn hóa theo tuổi do bệnh tim thiếu máu cục bộ là 112,5 ca tử vong trên 100.000 người, gần bằng tỷ lệ tử vong do tất cả các loại ung thư kết hợp lại (113,7 ca tử vong trên 100.000) (1). Do sự gia tăng tỉ lệ lưu hành các YTNC như béo phì, hút thuốc lá, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu, gánh nặng bệnh tim mạch sẽ tiếp tục gia tăng (2, 3). Quản lý hiệu quả các YTNC này có thể làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong ở Việt Nam. Xét về tăng lipid máu, nghiên cứu Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) đã báo cáo rằng nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành (BMVÔĐ) sẽ cao hơn khoảng 35% khi mức cholesterol toàn phần (TC) tăng 39 mg/dL (1 mmol / L), (4). Hơn nữa, Nguyễn và

cộng sự đã ước tính có thể tránh được 32% số ca tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ ở khu vực Đông Á và Thái Bình Dương, bao gồm Việt Nam, bằng cách giảm cholesterol toàn phần (TC) xuống mức tối ưu ≤ 150 mg/dL (3,8 mmol/L) (2).

Giảm LDL-C đã được chứng minh là làm giảm rất đáng kể nguy cơ bị các biến cố tim mạch nghiêm trọng (5). Vì vậy, các hướng dẫn về quản lý rối loạn lipid máu thường tập trung vào việc làm giảm mức lipid này. Các hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC) và Hiệp hội Xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS) khuyến cáo LDL-C < 70 mg/dL là giá trị mục tiêu cho các bệnh nhân được xem là có nguy cơ tim mạch rất cao. Tuy nhiên, mục tiêu này thường không đạt được như yêu cầu. Theo Nghiên cứu Quốc tế về Rối loạn lipid máu (DYSIS), trong đoàn hệ toàn cầu, chỉ có 21,7% các đối tượng nguy cơ rất cao đang được điều trị statin là đạt mức LDL-C dưới 70 mg/dL (7).

DYSIS II đã được thiết lập để định lượng mức độ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân BMVÔĐ và HCMVC trên toàn cầu. Hơn nữa, các phương pháp điều trị được sử dụng ở mỗi quốc gia để làm giảm LDL-C cũng đã được phân tích. Bài viết này trình bày các dữ liệu được thu thập từ các bệnh nhân ở Việt Nam.

PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

DYSIS II là một nghiên cứu quan sát, cắt ngang, đa quốc gia. Các đối tượng ở Việt Nam được thu nhận từ 4 cơ sở nghiên cứu từ tháng 5 đến tháng 9 năm 2014. Các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được thu nhận nếu họ được hẹn khám vì BMVÔĐ hay đã nhập viện vì HCMVC. Bệnh nhân bị loại trừ nếu họ đang tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác được tiến hành cùng lúc với nghiên cứu này, và đối với đoàn hệ HCMVC, nếu họ tử vong trong thời gian nằm viện. BMVÔĐ được định nghĩa là

đã có ghi nhận về tình trạng hẹp động mạch vành > 50% xác định bằng chụp động mạch vành cản quang hoặc chụp cắt lớp tim, can thiệp động mạch vành qua da (PCI) hoặc phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG) trước đó. HCMVC được định nghĩa là nhồi máu cơ tim có ST chênh lên hoặc là nhồi máu cơ tim có block nhánh trái (STEMI/LBBB-MI), nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (NSTEMI), hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định (UA). Bệnh nhân được yêu cầu có hồ sơ lipid đầy đủ để được thu nhận vào nghiên cứu. Đối với đoàn hệ BMVÔĐ, hồ sơ lipid được lập từ xét nghiệm cuối cùng trong vòng 12 tháng trước lần hẹn khám ngoại trú. Đối với đoàn hệ HCMVC, một hồ sơ lipid mới sẽ được ghi nhận từ mẫu máu được lấy trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện. Các bệnh nhân được chia nhóm tùy theo họ đang hay chưa sử dụng liệu pháp điều trị rối loạn lipid máu (LLT) vào thời điểm xét nghiệm lipid. Để được thu nhận vào nhóm đang sử dụng liệu pháp LLT, thời gian điều trị phải ≥ 3 tháng tính đến thời điểm xét nghiệm.

Hồ sơ lipid máu được thực hiện cho mỗi bệnh nhân bao gồm nồng độ LDL-C, cholesterol-lipoprotein có tỉ trọng cao (HDL-C), non-HDL-C, cholesterol toàn phần (TC) và triglycerid trong huyết thanh. Mỗi bệnh nhân HCMVC được phân vào một nhóm nguy cơ tim mạch trước khi nhập viện tùy theo sự có mặt của các bệnh đi kèm và các YTNC khác, như được định nghĩa trong Hướng dẫn ESC/EAS năm 2011 (10). Mỗi mức nguy cơ có liên quan đến một giá trị LDL-C mục tiêu (<70 mg/dL, <100 mg/dL, <115 mg/dL, và <130 mg/dL) và tỷ lệ các bệnh nhân đạt được mục tiêu theo phân tầng nguy

cơ của họ đã được tính toán. Tại thời điểm theo dõi 4 tháng, khi tất cả các bệnh nhân HCMVC được xem là có nguy cơ rất cao do biến cố HCMVC, kết quả đạt LDL-C mục tiêu được đánh giá cho bất kỳ đối tượng nào có hồ sơ lipid lập lại.

Các liệu pháp hạ lipid máu khác nhau mà bệnh nhân đang sử dụng cũng được ghi nhận vào lúc bắt đầu nghiên cứu, và đối với nhóm HCMVC, tại cuộc phỏng vấn sau 4 tháng theo dõi. Liệu pháp statin đã được ghi nhận bao gồm sử dụng atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, và simvastatin, hoặc đơn trị liệu hoặc kết hợp với thuốc ngoài nhóm statin. Các thuốc ngoài nhóm statin bao gồm ezetimibe, acid nicotinic, fibrate và axit béo omega-3. Các liều statin được chuẩn hóa theo hiệu lực của atorvastatin theo dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về khả năng hạ lipid máu của các statin khác nhau (11).

Đối với các bệnh nhân HCMVC, sự xuất hiện các biến cố bất lợi trong thời gian theo dõi 4 tháng đã được ghi nhận. Các biến cố này bao gồm tử vong, tái nhập viện và các biến cố không gây tử vong. Giá trị p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê cho tất cả các so sánh.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân

Tổng cộng có 612 bệnh nhân được thu nhận vào đoàn hệ người Việt Nam của DYSIS II, 407 bệnh nhân với BMVÔĐ ổn định và 205 bệnh nhân với HCMVC, với đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng được phân tích như bảng 1 (BMVÔĐ) và bảng 2 (HCMVC).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân – đoàn hệ BMVÔĐ

	Tất cả bệnh nhân† (N = 407)	Có LLT† (N = 390)	Không LLT† (N = 17)	Giá trị p†
Tuổi (năm)	65,0 ± 10,1	64,9 ± 10,0	66,2 ± 12,2	0,65
Nam	69,8 (284/407)	69,7 (272/390)	70,6 (12/17)	0,94

BMI (kg/m ²)	23,7 ± 3,0	23,7 ± 3,0	22,4 ± 2,9	0,22
BMI > 30 kg/m ²	2,5 (10/407)	2,6 (10/390)	0,0 (0/17)	0,50
Bệnh đi kèm và các YTNC tim mạch				
Đái Tháo Đường Típ 2	34,6 (141/407)	34,9 (136/390)	29,4 (5/17)	0,64
Tăng Huyết áp	71,0 (289/407)	71,3 (278/390)	64,7 (11/17)	0,56
Bệnh thận mạn	13,5 (55/407)	13,8 (54/390)	5,9 (1/17)	0,35
Tiền sử đột quỵ*	5,0 (20/403)	4,9 (19/387)	6,3 (1/16)	0,81
Bệnh mạch máu ngoại vi (PAD)	5,0 (20/402)	5,2 (20/386)	0,0 (0/16)	0,35
Đang hút thuốc lá	8,1 (33/407)	7,7 (30/390)	17,6 (3/17)	0,14
Lối sống ít vận động	18,3 (73/398)	18,6 (72/387)	9,1 (1/11)	0,42
Tiền sử gia đình có BMVÔĐ	6,6 (25/380)	6,6 (24/365)	6,7 (1/15)	0,99
Chẩn đoán BMVÔĐ				
Chụp động mạch vành (hẹp >50%)	20,9 (85/407)	19,0 (74/390)	64,7 (11/17)	<0,0001
Chụp cắt lớp (CT) tim (hẹp >50%)	4,2 (17/407)	3,8 (15/390)	11,8 (2/17)	0,11
PCI trước đó	70,3 (286/407)	72,6 (283/390)	17,6 (3/17)	<0,0001
CABG trước đó	14,5 (59/407)	15,1 (59/390)	0,0 (0/17)	0,08
Tiền sử bị HCMVC†	15,5 (63/407)	15,1 (59/390)	23,5 (4/17)	0,35

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân – đoàn hệ HCMVC

	Tất cả bệnh nhân† (N = 205)	Có LLT† (N = 151)	Không LLT† (N = 54)	Giá trị p‡
Tuổi (năm)	65,9 ± 11,6	67,3 ± 11,6	62,1 ± 10,9	<0,01
Nam	69,3 (142/205)	68,9 (104/151)	70,4 (38/54)	0,84
BMI (kg/m ²)	22,7 ± 3,1	22,9 ± 3,3	22,3 ± 2,5	0,37
BMI > 30 kg/m ²	2,4 (5/205)	3,3 (5/151)	0,0 (0/54)	0,18
Bệnh đi kèm và các YTNC tim mạch				
Đái Tháo Đường Típ 2	21,1 (43/204)	23,3 (35/150)	14,8 (8/54)	0,19
Tăng Huyết áp	61,5 (126/205)	65,6 (99/151)	50,0 (27/54)	<0,05
Bệnh thận mạn tính	5,4 (11/205)	6,6 (10/151)	1,9 (1/54)	0,18
Tiền sử đột quỵ*	3,4 (7/204)	4,6 (7/151)	0,0 (0/53)	0,11
Bệnh mạch máu ngoại vi	1,5 (3/204)	0,7 (1/151)	3,8 (2/53)	0,11

Đang hút thuốc lá	18,5 (38/205)	15,2 (23/151)	27,8 (15/54)	<0,05
Lối sống ít vận động	19,5 (30/154)	20,0 (22/110)	18,2 (8/44)	0,80
Tiền sử gia đình bị BMVÔĐ	0,5 (1/203)	0,0 (0/150)	1,9 (1/53)	0,09
Chẩn đoán HCMVC				
STEMI/LBBB MI	20,0 (41/205)	11,3 (17/151)	44,4 (24/54)	<0,0001
NSTEMI	18,0 (37/205)	16,6 (25/151)	22,2 (12/54)	0,35
Đau thắt ngực không ổn định	62,0 (127/205)	72,2 (109/151)	33,3 (18/54)	<0,0001

Ghi chú: †Trung bình ± ĐLC hoặc % (n/N); ‡LLT so với Không dùng LLT.

*đột quy do xuất huyết và đột quy do thiếu máu cục bộ.

BMI, chỉ số khối cơ thể; BMVÔĐ, bệnh mạch vành; LLT, liệu pháp hạ lipid máu; HCMVC, hội chứng mạch vành cấp; STEMI, nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên; LBBB MI, nhồi máu cơ tim với block nhánh trái; NSTEMI, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên. Các giá trị p được tính toán bằng cách dùng phép kiểm chi bình phương hoặc Mann-Whitney-Wilcoxon. ĐLC, độ lệch chuẩn.

Hồ sơ Lipid

- Đối với đoàn hệ BMVÔĐ, nồng độ LDL-C trung bình tính được là 90,5 ± 35,2 mg/dL, với giá trị thấp hơn đáng kể (89,2 ± 34,2 mg/dL) ở những bệnh nhân được điều trị bằng LLT so với những đối tượng không được điều trị (120,8 ± 44,1; p <0,01) (Bảng 3). 28,8% toàn bộ bệnh nhân BMVÔĐ, với 29,6% nhóm LLT và 11,8% nhóm không dùng LLT (p = 0,11) đã đạt LDL-C <70 mg/dL. Khoảng cách đến mục tiêu này đối với hai nhóm khác nhau đáng kể, là 27,0 mg/dL đối với bệnh nhân được điều trị và 55,0 mg/dL đối với bệnh nhân không được điều trị.

Bệnh nhân nữ có khả năng đạt mức LDL-C < 70 mg/dL thấp hơn so với nam giới (OR: 0,557, 95% CI: 0,326-0,952); các biến số khác trong mô

hình hồi quy không có bất kỳ giá trị tiên đoán nào (Bảng 4).

- Nồng độ LDL-C trung bình trong đoàn hệ HCMVC là 96,1 ± 43,4 mg/dL, với giá trị thấp hơn đáng kể ở nhóm LLT so với nhóm không sử dụng LLT (90,2 so với 112,6 mg/dL, theo thứ tự; p <0,01) (Bảng 3). 28,8% toàn bộ bệnh nhân HCMVC, với 33,8% nhóm có điều trị LLT và 14,8% nhóm không điều trị LLT đã đạt LDL-C <70 mg/dL. Tuy nhiên, khoảng cách trung vị đến giá trị mục tiêu này đối với hai nhóm gần bằng nhau (31,0 và 40,0 mg/dL cho những bệnh nhân sử dụng LLT và những bệnh nhân không điều trị LLT, theo thứ tự; p = 0,17). Khi bệnh nhân HCMVC được phân theo nhóm nguy cơ trước khi nhập viện, 62,9% được phân loại là có nguy cơ rất cao, 12,2% có nguy cơ cao, 21,5% có nguy cơ trung bình và 2,4% có nguy cơ thấp (Hình 1). Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu LDL-C tương ứng đã giảm theo mức nguy cơ ngày càng tăng, và chỉ có 28,7% bệnh nhân có nguy cơ cao đạt mức LDL-C <70 mg/dL.

Các bệnh nhân nữ điều trị bằng LLT được nhận thấy là có ít khả năng đạt được mức LDL-C < 70 mg/dL hơn nam giới (OR: 0,229, 95% CI: 0,080-0,653, p = 0,006); không có các biến số nào khác trong mô hình hồi quy có giá trị tiên đoán (Bảng 4).

Bảng 3. Kết quả các thành phần lipid máu vào thời điểm ban đầu †

	BMVÔĐ				HCMVC			
	Tất cả bệnh nhân† (N= 406)	Có LLT† (N= 389)	Không LLT† (N=17)	Giá trị P‡	Tất cả bệnh nhân† (N= 205)	Có LLT† (N= 151)	Không LLT† (N= 54)	Giá trị P‡
LDL-C (mg/dL)	90,5 ± 35,2	89,2 ± 34,2	120,8 ± 44,1	<0,01	96,1 ± 43,4	90,2 ± 40,1	112,6 ± 48,2	<0,01
HDL-C (mg/dL)	43,0 (37,0; 50,0)	43,0 (37,0; 50,0)	38,0 (31,0; 45,0)	0,12	43,0 (35,0; 51,0)	43,0 (35,0; 51,0)	42,5 (35,0; 49,0)	0,43
Non-HDL-C (mg/dL)	188,0 (97,0; 146,0)	116,0 (95,0; 144,0)	154,0 (144,0; 208,0)	<0,0001	124,0 (94,0; 156,0)	119,0 (92,0; 154,0)	137,5 (103,0; 174,0)	<0,05
TC (mg/dL)	168,5 ± 41,3	166,7 ± 40,3	209,5 ± 44,6	<0,001	174,1 ± 49,4	170,1 ± 47,2	185,5 ± 53,8	<0,05
Triglycerid (mg/dL)	178,0 (125,0; 239,0)	177,0 (124,0; 236,0)	210,0 (145,0; 271,0)	0,19	151,0 (113,0; 215,0)	165,0 (115,0; 229,0)	132,5 (108,0; 172,0)	<0,05
LDL-C < 70 mg/dL*	28,8 (117/406)	29,6 (115/389)	11,8 (2/17)	0,11	28,8 (59/205)	33,8 (51/151)	14,8 (8/54)	<0,01
Khoảng cách đến LDL-C < 70 mg/dL	27,0 (14,0; 50,0)	27,0 (13,0; 47,0)	55,0 (26,0; 100,0)	<0,01	35,0 (15,0; 61,0)	31,0 (15,0; 57,0)	40,0 (15,0; 80,0)	0,17

Ghi chú:

†Trung bình ± ĐLC hoặc trung vị (IQR) hoặc % (n/N); ‡ LLT và không dùng LLT

*Mục tiêu đối với bệnh nhân có nguy cơ rất cao (10). HDL-C, cholesterol-lipoprotein có tỉ trọng cao; LDL-C, cholesterol-lipoprotein có tỉ trọng thấp; TC, cholesterol toàn phần.

Bảng 4. Các yếu tố dự báo đạt được LDL < 70 mg/dL ở bệnh nhân sử dụng liệu pháp điều trị rối loạn lipid máu

	BMVÔĐ		HCMVC*	
	HOẶC (95% KTC)	Giá trị p	HOẶC (95% CI)	Giá trị p
Tuổi ≥ 70	0,768 (0,449–1,313)	0,334	1,016 (0,431–2,396)	0,970
Nữ	0,557 (0,326–0,952)	0,032	0,229 (0,080–0,653)	0,006
Béo phì†	0,273 (0,033–2,289)	0,232	0,457 (0,042–5,007)	0,522
Đang hút thuốc lá	1,083 (0,474–2,472)	0,850	2,583 (0,700–9,535)	0,155
Đau thắt ngực ổn định	1,372 (0,841–2,237)	0,205	1,252 (0,420–3,730)	0,687
Bệnh thận mạn	1,408 (0,679–2,919)	0,358	0,331 (0,052–2,104)	0,241
ĐTĐ Typ 2	1,102 (0,675–1,801)	0,698	0,898 (0,342–2,357)	0,828
Tiền sử Suy tim sung huyết	1,062 (0,488–2,314)	0,879	2,843 (0,718–11,266)	0,137
Tăng huyết áp	1,020 (0,613–1,697)	0,940	1,345 (0,558–3,242)	0,509
Liều statin (>20 mg/ngày tương đương atorvastatin)	1,000 (0,965–1,036)	0,997	0,952 (0,877–1,032)	0,233

Ghi chú: *Vào lúc nhập viện; †BMI > 30 kg/m²;
ĐTĐ Typ 2: Đái Tháo Đường Typ 2
Sử dụng liệu pháp hạ lipid máu

- Tại lần khám ngoại trú, 95,8% số người trong đoàn hệ BMVÔĐ được ghi nhận là đang được điều trị với LLT ít nhất 3 tháng vào thời điểm thăm khám (Bảng 5). Statin đã được sử dụng như là một phần của liệu pháp cho 99,0% số bệnh nhân, với hầu hết bệnh nhân (86,9%) được chỉ định như đơn trị liệu. Atorvastatin là statin thường được dùng nhất (52,8%), trong khi rosuvastatin được kê đơn cho 35,0% bệnh nhân và simvastatin cho 10,9% bệnh nhân. Liều statin trung bình hàng ngày ở liều tương đương atorvastatin là 15 ± 6 mg. Sự kết hợp

statin và ezetimibe chỉ được sử dụng bởi 2,3% bệnh nhân BMVÔĐ. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc ngoài nhóm statin khác thì cao hơn, với 9,7% bệnh nhân BMVÔĐ được điều trị với một thuốc ngoài nhóm statin khác kết hợp với một statin. Các axit béo Omega-3 được sử dụng phổ biến nhất trong số các thuốc ngoài nhóm statin (7,7% của quần thể bệnh nhân được điều trị với LLT), và fibrat cũng đã được sử dụng (2,8%).

- Vào thời điểm nhập viện, 73,7% số bệnh nhân trong đoàn hệ HCMVC đang được điều trị bằng LLT (Bảng 5). 98,0% trường hợp đã sử dụng một statin, và atorvastatin thường được dùng nhiều nhất (47,6%), tiếp theo là rosuvastatin (34,0%).

Liều statin trung bình hàng ngày ở liều tương đương atorvastatin là 17 ± 5 mg. Phần lớn các bệnh nhân dùng statin như đơn trị liệu, và rất ít sử dụng thuốc ngoài nhóm statin.

- Tại thời điểm theo dõi sau 4 tháng, 97,4% bệnh nhân HCMVC được điều trị với LLT, tất cả đều dùng statin như một phần của phác đồ điều trị của họ. Lượng statin sử dụng được chia đều cho atorvastatin (48,4%) và rosuvastatin (48,4%). Liều statin trung bình hàng ngày tương đương với liều được tính toán lúc ban đầu (18 ± 7 mg). Statin đơn trị liệu là LLT được lựa chọn bởi 97,8% bệnh nhân,

và chỉ có một số ít bệnh nhân sử dụng các thuốc ngoài nhóm statin (2,2%).

Các biến cố tim mạch bất lợi trong thời gian theo dõi đối với đoàn hệ HCMVC

Hai bệnh nhân đã tử vong trong thời gian theo dõi 4 tháng, cả hai đều từ nhóm đang được điều trị với LLT trước HCMVC. Tỷ lệ tử vong chung ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier là 1,0%. Không có các biến cố bất lợi tim mạch được ghi nhận trong giai đoạn theo dõi mặc dù 4,1% bệnh nhân cần được nhập viện trở lại.

Bảng 5. Sử dụng liệu pháp điều trị rối loạn lipid máu

	BMVÔĐ+ (N = 407)	HCMVC	
		Nhập viện+ (N = 205)	Theo dõi 4 tháng+ (N = 205)
Liệu pháp hạ lipid máu	95,8 (390/407)	73,7 (151/205)	97,4 (186/191)
Liệu pháp statin	99,0 (386/390)	98,0 (147/150)	100,0 (186/186)
Atorvastatin	52,8 (204/386)	47,6 (70/147)	48,4 (90/186)
Fluvastatin	0,0 (0/386)	0,0 (0/147)	0,0 (0/186)
Lovastatin	0,0 (0/386)	0,0 (0/147)	0,0 (0/186)
Pitavastatin	0,3 (1/386)	0,0 (0/147)	0,0 (0/186)
Pravastatin	0,0 (0/386)	0,0 (0/147)	0,0 (0/186)
Rosuvastatin	35,0 (135/386)	34,0 (50/147)	48,4 (90/186)
Simvastatin	10,9 (42/386)	1,4 (2/147)	1,1 (2/186)
Không rõ	1,0 (4/386)	17,0 (25/147)	2,1 (4/186)
Liều statin tương đương atorvastatin (mg/ngày)*	15 ± 6	17 ± 5	18 ± 7
Statin đơn trị liệu	86,9 (339/390)	91,3 (137/150)	97,8 (182/186)
Đơn trị liệu với thuốc ngoài nhóm statin	1,0 (4/390)	2,0 (3/150)	0,0 (0/186)
Statin + ezetimibe	2,3 (9/390)	0,7 (1/150)	0,5 (1/186)
Statin + thuốc ngoài nhóm statin khác†	9,7 (38/390)	6,0 (9/150)	1,6 (3/186)

Ghi chú: +% (n/N) hoặc Trung bình ± ĐLC

*Liều statin được chuẩn hóa theo hiệu lực atorvastatin (11). †Bao gồm fibrat, nicotinic acid và các axit béo omega - 3, có hay không kết hợp với ezetimibe.

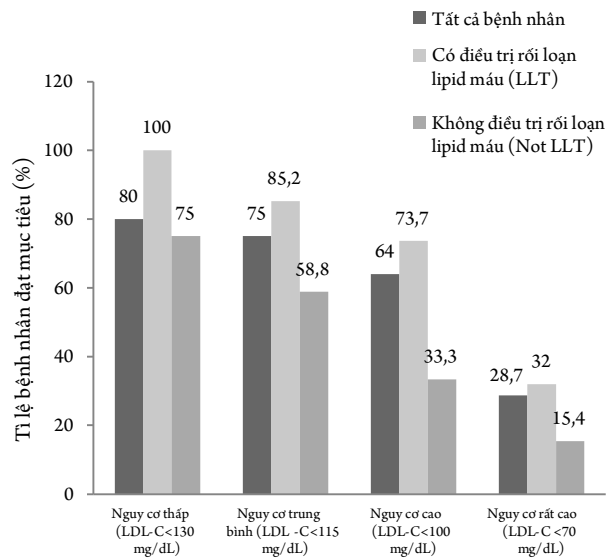
BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân BMVÔĐ hoặc HCMVC ở Việt Nam có các mức LDL-C cao, với chỉ một số ít người đạt được mục tiêu khuyến cáo để giảm nguy cơ tái phát các biến cố bất lợi. Nhiều bệnh nhân đang được điều trị với LLT, đặc biệt là những bệnh nhân đã được ghi nhận có bệnh tim mạch trước đây; tuy nhiên, liều statin được kê đơn dường như không đủ. Dữ liệu cho thấy nhu cầu rất lớn về việc cải thiện sự theo dõi và điều trị bệnh nhân mắc bệnh tim mạch ở Việt Nam.

Hơn nữa, với những thay đổi lối sống nhanh chóng trong nước, nguy cơ tim mạch sẽ tăng lên đến mức còn cao hơn (2, 12). Điều này báo động rằng chỉ có số ít bệnh nhân có nguy cơ rất cao có nồng độ LDL-C đạt mục tiêu là <70 mg/dL. Mức LDL-C trung bình ở bệnh nhân BMVÔĐ điều trị bằng LLT không cao hơn nhiều so với mục tiêu 70 mg/dL; tuy nhiên, chưa đến một phần ba số bệnh nhân đạt được mức này. Vì tất cả những bệnh nhân này đã từng được chẩn đoán bệnh BMVÔĐ, trong số đó có nhiều người đã bị HCMVC (15,5%) hoặc đã trải qua PCI (70,3%), nên có vẻ như họ đang không được điều trị một cách thích hợp. Các phát hiện tương tự được báo cáo bởi Park và cộng sự cho đoàn hệ Châu Á của nghiên cứu CEPHEUS, trong đó chỉ có 34,9% bệnh nhân có nguy cơ rất cao đã đạt được mức LDL-C mục tiêu mặc dù tất cả bệnh nhân đều đang được điều trị với LLT (9). Kết quả kiểm soát LDL-C trong nghiên cứu này mặc dù khá hơn so với đoàn hệ toàn cầu của CEPHEUS (22,8%), tình trạng kiểm soát LDL-C vẫn còn rất thấp. (8)

Trong đoàn hệ HCMVC, tỷ lệ bệnh nhân được

điều trị với LLT trước khi nhập viện có nồng độ LDL-C dưới 70 mg/dL (33,8%) cao hơn so với những người không điều trị (14,8%). Tuy nhiên điều này rõ ràng là chưa tối ưu, đặc biệt là khi xem xét tỷ lệ cao các YTNC tim mạch được ghi nhận cho những bệnh nhân này. 62,9% đối tượng được phân loại là có nguy cơ rất cao, ngay cả trước khi có biến cố HCMVC, bao gồm gần một nửa số đối tượng không điều trị. Tỷ lệ đạt mục tiêu chung là 26,9%, không tốt hơn nhiều vào thời điểm theo dõi. Tuy nhiên chỉ có 26 bệnh nhân (12,7%) được kiểm tra lại mức lipid trong vòng 4 tháng sau khi xuất viện. Hướng dẫn ESC / EAS hiện hành và những hướng dẫn sẵn có tại thời điểm thu thập dữ liệu, khuyến cáo rằng nên kiểm tra lipid 4-6 tuần sau HCMVC (6, 10); do đó, việc theo dõi sát sao bệnh nhân có thể giúp cải thiện kết quả đạt được mục tiêu LDL-C.

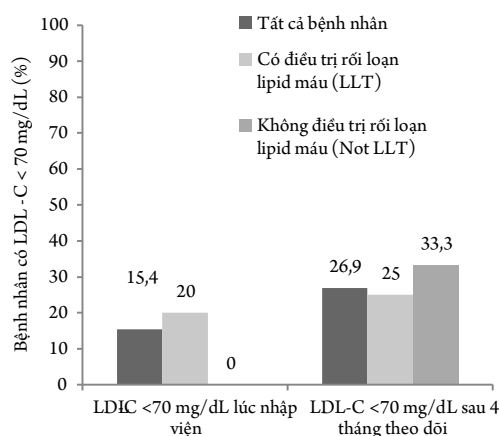


Sơ đồ 1. Tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C ở bệnh nhân HCMVC vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu theo mức độ nguy cơ trước khi nhập viện

Ghi chú:

Các mức nguy cơ và mục tiêu được định nghĩa bởi hướng dẫn ESC/EAS 2011 (10).

N: số bệnh nhân trong mỗi nhóm



Sơ đồ 2: Tỷ lệ đạt mục tiêu LDL-C < 70 mg/dL vào lúc nhập viện và thời điểm sau 4 tháng theo dõi ở bệnh nhân HCMVC

Ghi chú: Chỉ bao gồm các bệnh nhân với mức LDL-C có sẵn từ thời điểm ban đầu và theo dõi. N để cập đến số bệnh nhân trong mỗi nhóm.

Bệnh nhân nữ ở cả hai đoàn hệ BMVÔĐ và HCMVC ít có khả năng đạt mức LDL-C dưới 70 mg/dL hơn nam giới tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Điều này phù hợp với dữ liệu từ đoàn hệ CEPHEUS toàn cầu (8) và nghiên cứu EUROASPIRE IV (13). Dữ liệu từ Châu Á đặc biệt khác nhau, kết quả đạt được mục tiêu điều trị thấp hơn đối với các đối tượng phụ nữ tăng cholesterol ở Hồng Kông (14), nhưng lại cao hơn đối với các đối tượng phụ nữ ở Đài Loan (15), mặc dù cả hai nghiên cứu đều là phân tích đơn biến. Ở Hàn Quốc, không có mối liên quan nào giữa giới tính và kết quả đạt được mục tiêu (16), trong khi tại Indonesia, nữ giới đạt mục tiêu ít hơn nam giới (17). Sự thay đổi này có thể do một số yếu tố, bao gồm việc tổng hợp các bệnh nhân ở mọi mức độ nguy cơ và các chỉ tiêu LDL-C khác nhau; do đó, nên đánh giá thêm về ảnh hưởng của giới tính trên kết quả đạt được mục tiêu LDL-C.

Kết quả đạt mục tiêu LDL-C kém ở bệnh nhân Việt Nam trong DYSIS II cho thấy nhiều bệnh nhân

đang được điều trị không thỏa đáng mặc dù khuyến cáo về điều trị rối loạn lipid máu do Hiệp hội Tim mạch Quốc gia đã nhấn mạnh mục tiêu LDL-C < 70mg/dL đối với bệnh nhân có nguy cơ rất cao (28). Là một tiêu chuẩn thu nhận, tất cả các bệnh nhân trong đoàn hệ BMVÔĐ đã được xác định có bệnh tim mạch, tuy nhiên vẫn có một số không được điều trị với LLT và đối với những người đã được điều trị, liều statin trung bình vẫn còn thấp. Hơn nữa, liệu pháp phối hợp statin với một thuốc ngoài nhóm statin ít được sử dụng. Vào thời điểm nhập viện, gần 3/4 bệnh nhân HCMVC đang được điều trị với LLT; tuy nhiên, một lần nữa, liều statin trung bình vẫn cực kỳ thấp, và thuốc ngoài nhóm statin ít khi được dùng. Tại thời điểm theo dõi 4 tháng, hầu hết các bệnh nhân không được điều trị với LLT trước biến cố HCMVC đều đã nhận được liệu pháp này. Tuy nhiên, liều statin trung bình hàng ngày rất thấp và việc sử dụng liệu pháp phối hợp thực sự đã thấp từ ban đầu, cho thấy không có sự tối ưu hóa trong điều trị. Việc thường xuyên sử dụng statin sau HCMVC cũng được Nguyễn và cộng sự chứng minh trong một phân tích hồi cứu bệnh nhân ở Việt Nam (18). Họ nhận thấy rằng 94,1% bệnh nhân HCMVC đã được điều trị bằng liệu pháp statin trong 24 giờ sau khi nhập viện; tuy nhiên, họ đã không báo cáo liều lượng sử dụng.

Lợi ích của việc làm giảm các mức LDL-C với LLT được chứng minh vững chắc, và liệu pháp điều trị tích cực hơn đã cho thấy các kết cục vượt trội (19, 20). Việc bổ sung ezetimibe vào liệu pháp statin cho thấy khả năng làm giảm LDL-C tốt hơn so với sử dụng statin đơn thuần (21), hoặc sử dụng gấp đôi liều statin (22). Thực trạng dùng liều statin thấp và ít sử dụng liệu pháp phối hợp trong nghiên cứu này cho thấy một tỷ lệ cao có ý nghĩa tình trạng điều trị chưa đúng mức đối với những bệnh nhân có nguy cơ rất cao này. Một lý do để giải thích điều này là sự tăng nguy cơ các phản ứng phụ tương ứng với

các liều statin cao hơn, nhưng trong thực tế, những biến cố này khá hiếm gặp (23, 24). Cũng có một nhận thức cho rằng statin liều cao có thể không an toàn cho bệnh nhân Châu Á; tuy nhiên, một phân tích gộp bao gồm 58 thử nghiệm về atorvastatin đã xác định chỉ có vài khác biệt về các biến cố bất lợi giữa người châu Á và những người không phải là người Châu Á (25). Ngoài ra, một lý do tiềm năng khác có thể giải thích việc sử dụng statin liều thấp ở bệnh nhân Việt Nam trong DYSIS II là dược động học của statin ở người Châu Á và những người không phải là người Châu Á thì khác nhau. Phoi nhiễm statin là cao hơn ở người châu Á so với người Da trắng (26), do đó, một liều statin thấp hơn là cần thiết cho người Châu Á để đạt được mức giảm LDL-C tương tự như ở người phương Tây (27).

Hạn chế chính của nghiên cứu này là rất ít bệnh nhân HCMVC đã được kiểm tra lại mức lipid sau khi xuất viện. Điều này không chỉ làm nổi bật sự thiếu sót trong việc theo dõi các bệnh nhân này, nó còn gây khó khăn cho việc đánh giá bất kỳ mối liên quan nào giữa mức lipid, sử dụng LLT và kết

cục tim mạch.. Đối với đoàn hệ BMVÔĐ, sự mất cân đối về số lượng bệnh nhân trong nhóm đã làm giảm độ chính xác của bất kỳ so sánh nào giữa những bệnh nhân được điều trị với LLT và không được điều trị; tuy nhiên, điều này phản ánh việc sử dụng LLT trong thực hành lâm sàng thực tế tại Việt Nam.

KẾT LUẬN

Rối loạn lipid máu rất phổ biến ở những bệnh nhân có BMVÔĐ hoặc HCMVC ở Việt Nam. Rất ít bệnh nhân đã đạt được mức LDL-C như khuyến cáo, mặc dù LLT đã được sử dụng rộng rãi. Dữ liệu cho thấy LLT không được tối ưu hoá trong hầu hết các trường hợp, với statin liều thấp và liệu pháp phối hợp hiếm khi được sử dụng. Hơn nữa, trong đoàn hệ HCMVC, việc theo dõi các mức lipid máu sau biến cố còn rất kém. Để giảm nguy cơ tái phát các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân này, việc kiểm tra lipid máu thường xuyên hơn và tăng cường điều trị LLT với tăng liều statin cũng như phối hợp với thuốc ngoài nhóm statin sau đó là rất cần thiết.

ABSTRACT

Background: Patients with established coronary heart disease (CHD) and those who suffer an acute coronary syndrome (ACS) are at risk of recurrent adverse events. Hyperlipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease; however, there is insufficient information available regarding the extent of lipid abnormalities and how they are managed in individual countries.

Methods: The Dyslipidemia International Study (DYSIS) II was a multinational observational study involving subjects with stable CHD and those being hospitalized with an ACS. The present article concerns the subjects enrolled in Vietnam. A full lipid profile and utilization of lipid-lowering therapy (LLT) were documented at baseline, and for the ACS cohort, at 4 months after hospital discharge.

Results: A total of 407 patients with stable CHD and 205 with an ACS were recruited in Vietnam. At baseline, 95.8% of the CHD cohort and 73.7% of the ACS cohort were being treated with LLT. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were lower for treated than non-treated patients; accordingly, LDL-C target attainment was greater (CHD: 29.6% vs. 11.8%, $p = 0.11$; ACS: 33.8% vs. 14.8%, $p < 0.01$). By the 4-month follow-up, target attainment had increased significantly for the ACS patients (from 0.0% at baseline to 33.3% at 4-month), that had not originally been treated with LLT, which was in response

to therapy initiation after hospitalization. However, there was little improvement for the patients that were already being treated prior to the ACS. Only 12.7% of ACS cohort were re-checked in the 4 months after discharge from hospital.

Conclusions: The extent of hyperlipidemia is of significant concern for patients with CHD in Vietnam, with few patients displaying an LDL-C level at the recommended target. LLT was widely used, but was rarely maximized, indicating a need for improved monitoring and treatment of these very high-risk patients.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Disease and injury country estimates 2008 [Accessed July 2017]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/.
2. **Nguyen HN, Fujiyoshi A, Abbott RD, Miura K.** Epidemiology of cardiovascular risk factors in Asian countries. *Circ J* 2013;77:2851-9.
3. **Nguyen HL, Ha DA, Phan DT, et al.** Sex differences in clinical characteristics, hospital management practices, and in-hospital outcomes in patients hospitalized in a Vietnamese hospital with a first acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014;9:e95631.
4. **Zhang X, Patel A, Horibe H, et al.** Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
5. **Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
6. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
7. **Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al.** Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016;255:200-9.
8. **Chiang CE, Ferrieres J, Gotcheva NN, et al.** Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb* 2015.
9. **Park JE, Chiang CE, Munawar M, et al.** Lipid-lowering treatment in hypercholesterolaemic patients: the CEPHEUS Pan-Asian survey. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:781-94.
10. **European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al.** 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). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
11. **Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH.** A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
12. **Nguyen HL, Nguyen QN, Ha DA, Phan DT, Nguyen NH, Goldberg RJ.** Prevalence of comorbidities and their impact on hospital management and short-term outcomes in Vietnamese patients hospitalized with a first acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014;9:e108998.

13. **Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al.** EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636-48.
14. **Chan RH, Chan PH, Chan KK, et al.** The CEPHEUS Pan-Asian survey: high low-density lipoprotein cholesterol goal attainment rate among hypercholesterolaemic patients undergoing lipid-lowering treatment in a Hong Kong regional centre. *Hong Kong Med J* 2012;18:395-406.
15. **Wang KF, Chang CC, Wang KL, et al.** Determinants of low-density lipoprotein cholesterol goal attainment: Insights from the CEPHEUS Pan-Asian Survey. *J Chin Med Assoc* 2014;77:61-7.
16. **Sung J, Kim SH, Song HR, Chi MH, Park JE.** Lipid-lowering treatment practice patterns in Korea: comparison with the data obtained from the CEPHEUS Pan-Asian study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:1219-27.
17. **Munawar M, Hartono B, Rifqi S.** LDL Cholesterol Goal Attainment in Hypercholesterolemia: CEPHEUS Indonesian Survey. *Acta Cardiol Sin* 2013;29:71-81.
18. **Nguyen T, Nguyen TH, Pham HT, et al.** Physicians' adherence to acute coronary syndrome prescribing guidelines in Vietnamese hospital practice: a cross-sectional study. *Trop Med Int Health* 2015;20:627-37.
19. **Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E.** Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
20. **Josan K, Majumdar SR, McAlister FA.** The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
21. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
22. **Yu CC, Lai WT, Shih KC, et al.** Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. *BMC Res Notes* 2012;5:251.
23. **Setia S, Fung SS, Waters DD.** Doctors' knowledge, attitudes, and compliance with 2013 ACC/AHA guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in Singapore. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:303-10.
24. **Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS.** Utilization of and adherence to guideline - recommended lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome: opportunities for improvement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:184-92.
25. **Chan JC, Kong AP, Bao W, Fayyad R, Laskey R.** Safety of atorvastatin in Asian patients within clinical trials. *Cardiovasc Ther* 2016;34:431-40.
26. **Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, et al.** Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:329-40.
27. **Li YF, Feng QZ, Gao WQ, Zhang XJ, Huang Y, Chen YD.** The difference between Asian and Western in the effect of LDL-C lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque: a meta-analysis report. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:6.
28. **Truong QB et al.** The 2015 National Heart Association guideline on Dyslipidemia Diagnosis and Management. The Journal of Vietnamese Cardiology online: http://vnha.org.vn/cate.asp?cate_id=167, accessed on September 9, 2017