

## LDL-C treatment goals: Is it more stringent?

### ► Correspondence to

Prof. Truong Quang Binh  
University Medical Center,  
Ho Chi Minh City  
Vietnam Atherosclerosis Society  
Email: binh.tq@umc.edu.vn

► Received: 20/6/2023

Accepted: 21/7/2023

Published online: 01/8/2023

**To cite:** Nguyen DK, Truong QB.  
*J Vietnam Cardiol* 2023; **106**:  
83-92

Nguyen Duong Khang, Truong Quang Binh✉

<sup>1</sup> University Medical Center, Ho Chi Minh City

### SUMMARY

Current guidelines emphasize the prevention of cardiovascular disease through lifestyle interventions and lipid-lowering therapies. Specifically, treatment goals for LDL-C reduction tend to be more stringent. The 2019 guidelines on dyslipidemia of the European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society proposed LDL-C goals of <55, <70, <100, and <116 mg/dL for very high-, high-, moderate-, and low-risk patients, respectively. The updated approach for cardiovascular disease is that the lower the LDL-C targets, the better.

**Keywords:** LDL-C; Treatment goals; Cardiovascular risk.

## Mục tiêu LDL-C cần đạt: Có phải ngày càng nghiêm ngặt?

### ► Tác giả liên hệ

GS.TS. Trương Quang Bình  
Bệnh viện Đại học Y Dược  
Thành phố Hồ Chí Minh  
Phân Hội Xơ vữa Động mạch Việt Nam  
Email: binh.tq@umc.edu.vn

► Ngày nhận: 20/6/2023

Ngày chấp nhận: 21/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

**Mẫu trích dẫn:** Nguyen DK,  
Truong QB. *J Vietnam Cardiol*  
2023; **106**: 83-92

Nguyễn Dương Khang, Trương Quang Bình✉

Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

### TÓM TẮT

Các khuyến cáo hiện nay nhấn mạnh dự phòng bệnh tim mạch dựa trên can thiệp lối sống và điều trị hạ lipid máu. Trong đó, mục tiêu điều trị hạ LDL-C có xu hướng ngày càng nghiêm ngặt. Thậm chí khuyến cáo rối loạn lipid máu năm 2019 của Hội Tim mạch Châu Âu/Hội Xơ vữa động mạch Châu Âu đề xuất mức LDL-C cần đạt <55, <70, <100 và <116 mg/dL tương ứng với nguy cơ tim mạch rất cao, cao, trung bình và thấp. Nói chung, tiếp cận hiện nay trong quản lý bệnh lý tim mạch là hạ mức LDL-C mục tiêu càng thấp càng tốt để giảm nguy cơ tim mạch tối đa cho người bệnh.

**Từ khoá:** LDL-C; Mục tiêu điều trị; Nguy cơ tim mạch.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tim mạch đã từng và vẫn đang là nguyên nhân gây tàn phế và tử vong hàng đầu thế giới<sup>1</sup>. Những nỗ lực để giảm thiểu bệnh suất và tử suất liên quan đến các bệnh lý tim mạch đang chuyển hướng về kiểm soát các yếu tố nguy cơ trước khi biến cố xảy ra. Một nghiên cứu lớn gần đây cho thấy trong các yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được thì nồng độ lipid máu có liên quan đáng kể nhất với biến cố nhồi máu cơ tim (khoảng 50%)<sup>2</sup>. Ở các nước phương Tây, những nỗ lực làm giảm nguy cơ tim mạch cũng dựa trên các can thiệp trên lối sống và các thuốc có bằng chứng giảm cholesterol máu.

## NỘI DUNG

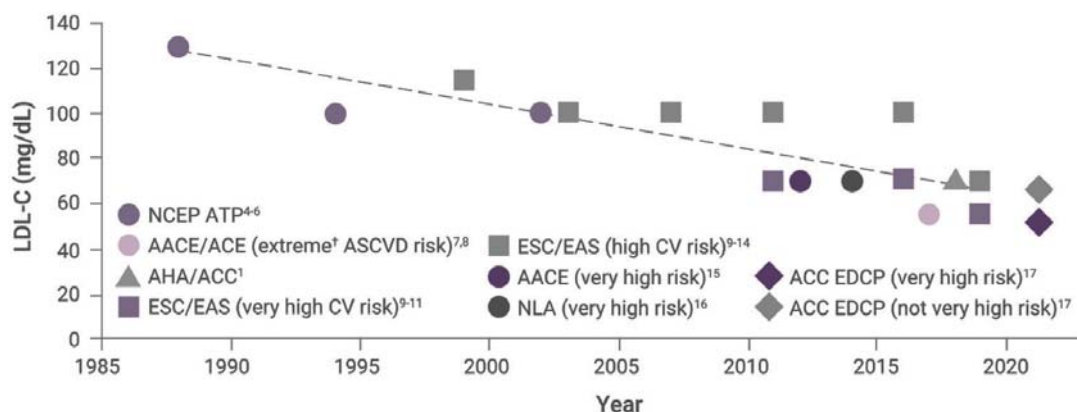
### Tổng quan về LDL-C và nguy cơ tim mạch do xơ vữa

Cholesterol di chuyển trong môi trường ngoại bào bởi 5 loại lipoprotein chính: chylomicrons, lipoprotein tỉ trọng rất thấp (very low-density lipoprotein - VLDL), lipoprotein tỉ trọng trung bình (intermediate-density lipoprotein - IDL), lipoprotein tỉ trọng thấp (low-density lipoprotein - LDL) và lipoprotein tỉ trọng cao (high-density lipoprotein - HDL). Gan đóng vai trò chính trong quá trình chuyển hoá và tuần hoàn của cholesterol trong cơ thể. Quá trình này đối với LDL khởi đầu từ việc các cholesterol trong gan, thông qua hấp thu từ ruột hoặc tổng hợp nội mô, được đóng gói lại trong gan (cùng với protein, triglyceride và phospholipid) thành VLDL. VLDL sau đó đi vào dòng máu và được chuyển đổi bởi lipoprotein lipase và cholesteryl ester transfer protein (CETP) thành các phân tử giàu cholesterol hơn,

đầu tiên là IDL, sau đó là LDL. Gan sẽ điều hoà nồng độ trong máu của các phân tử lipoprotein này bằng cách hấp thu qua thụ thể LDL trên bề mặt gan<sup>3</sup>.

Các phân tử LDL trong máu sẽ tiếp xúc với nội mô thành động mạch và bị oxy hoá, từ đó thúc đẩy tiến trình viêm và tổn thương các tế bào nội mô cũng như các tế bào cơ trơn xung quanh<sup>4</sup>. Nồng độ LDL-C tăng cao kéo dài trong máu đã được chứng minh có liên quan trực tiếp với sự phát triển từ các dải mỡ cho đến các mảng xơ vữa giàu lipid. Các nghiên cứu về dịch tễ học đã xem LDL-C là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch. Nghiên cứu Framingham cho thấy nam hoặc nữ có LDL-C >160 mg/dL có nguy cơ tiến triển bệnh tim mạch gấp >1,5 lần so với nhóm có LDL-C <130 mg/dL<sup>5</sup>. Trong nghiên cứu ARIC, nguy cơ biến cố tim mạch độc lập tăng khoảng 40% cho mỗi 39 mg/dL nồng độ LDL-C tăng thêm<sup>6</sup>.

LDL-C hiện nay đã thay thế cholesterol toàn phần trở thành mục tiêu chính trong các khuyến cáo điều trị hạ lipid máu của các Hiệp hội lớn trên thế giới<sup>7,8,9,10</sup>. Một số hướng tiếp cận hiệu quả để giảm nồng độ LDL-C bao gồm thay đổi lối sống, điều trị bằng thuốc, phẫu thuật bắc cầu ruột và lọc tách lipid. Cùng với sự phát triển và phổ biến của các phương thức giảm LDL-C thì mục tiêu LDL-C cũng thay đổi theo thời gian. Nhận thấy tầm quan trọng của giảm LDL-C trong giảm nguy cơ tim mạch, các khuyến cáo đã thay đổi để ngày càng đưa mục tiêu LDL-C xuống càng thấp hơn nữa<sup>11,12,13</sup>. Trong bài viết này, chúng tôi sẽ lần lượt đi qua các cột mốc chính trong tiến trình chuyển mình của mục tiêu LDL-C trong bệnh lý tim mạch.



Hình 1. Mục tiêu LDL-C ngày càng thấp đi qua từng năm

**Chú thích:** AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACC, American College of Cardiology; ACE, American College of Endocrinology; AHA, American Heart Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; ATP, Adult Treatment Panel; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, European Society of Cardiology; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NCEP, National Cholesterol Education Program; NLA, National Lipid Association.

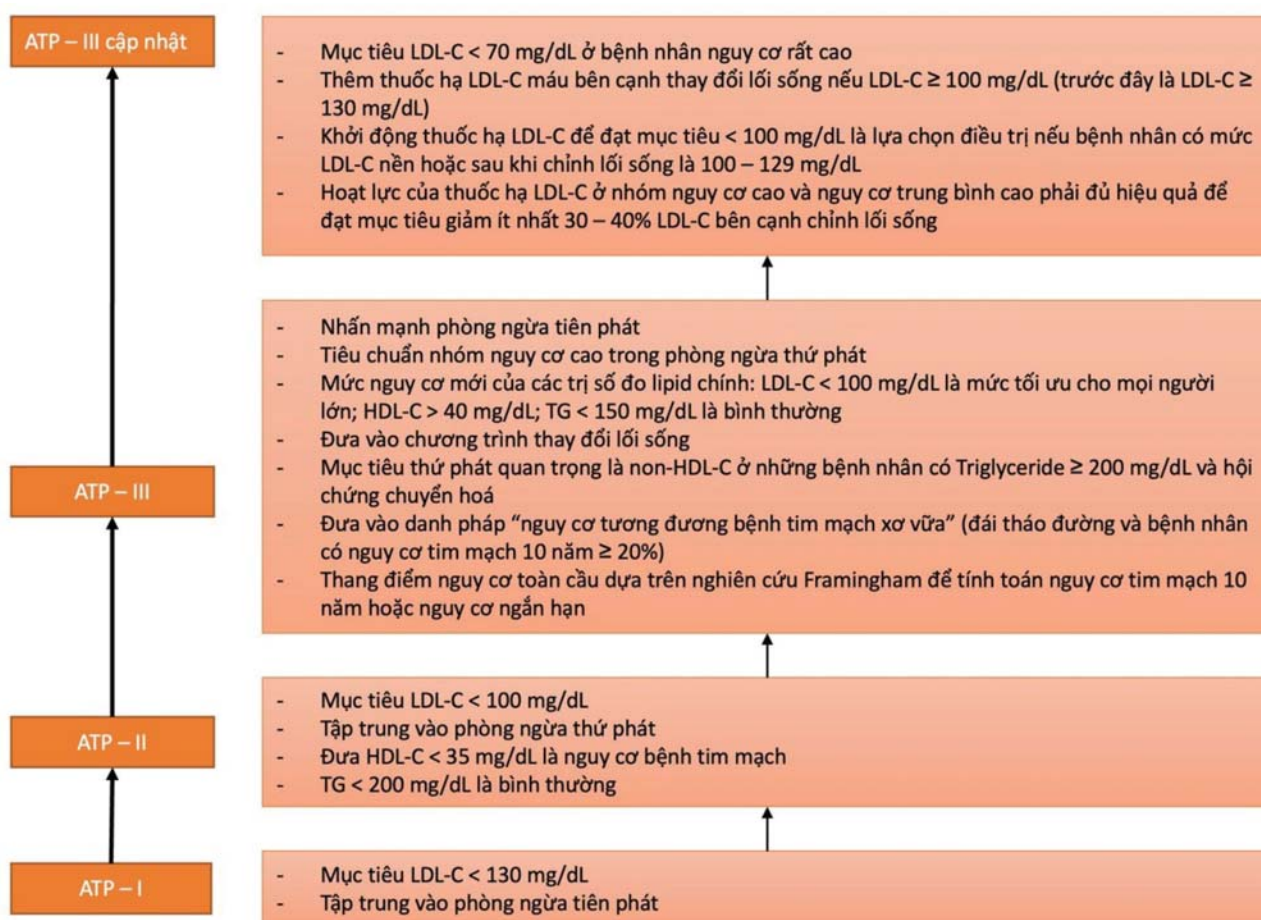
### Từ ATP-I (1988) đến ATP-III (2001)

Năm 1985, National Heart, Lung and Blood Institute đưa ra chương trình NCEP (National Cholesterol Education Program) với mục tiêu giáo dục dân số chung và cộng đồng y khoa về việc cần thiết phải xác định và điều trị tăng cholesterol máu để giảm thiểu nguy cơ bệnh lý tim mạch<sup>14</sup>. Từ đó, ATP đã ra đời, bao gồm các hiệp hội sức khỏe và y khoa, các hội sức khỏe tự nguyện, các chương trình cộng đồng và đại diện của chính phủ. Mục tiêu của ATP là để đưa ra các hướng dẫn trong phát hiện, đánh giá và điều trị tăng cholesterol ở người lớn. Các khuyến cáo ATP hiện là các tài liệu tham khảo được chấp nhận nhiều nhất trong thực hành lâm sàng quản lý tăng cholesterol máu. Đi cùng với những tiến bộ khoa học thì các khuyến cáo này cũng được cập nhật thường xuyên. Khuyến cáo ATP đầu tiên, ATP-1, ra đời vào năm 1988 đã đưa ra chiến lược phòng ngừa nguyên phát bệnh lý tim mạch ở những bệnh nhân có LDL-C cao (>160 mg/dL) hoặc có LDL-C ngay ngưỡng (130-159 mg/dL) có kèm hơn 2 yếu tố nguy cơ<sup>15,16</sup>. Năm 1993, ATP-2 ra đời, bên cạnh ủng hộ cách tiếp cận từ ATP-1 thì ATP-2 đã đưa vào thêm hướng quản lý ở bệnh nhân bệnh tim mạch đã biết (tức phòng ngừa thứ phát) và cũng đưa mức mục tiêu LDL-C mới là <100 mg/dL ở bệnh nhân bệnh tim mạch<sup>17,18</sup>. Sáu năm sau đó (2001), khuyến cáo ATP-3 ra đời<sup>16</sup> dựa trên nền tảng các khuyến cáo ATP trước đó và là bản cập nhật các khuyến cáo quản lý lâm sàng tăng lipid máu và các bất thường liên quan; đồng thời cũng tiếp tục duy trì những gì đã thiết lập từ ATP-1 và ATP-2. Các điểm đáng lưu ý của ATP-3 là lấy mốc LDL-C <100 mg/dL là mức tối ưu, đưa vào thang điểm nguy cơ Framingham (đánh giá

nguy cơ tim mạch 10 năm) để tính toán cường độ điều trị, và chương trình điều chỉnh thói quen sống. Các mục tiêu thứ phát quan trọng từ khuyến cáo ATP-3 bao gồm non-HDL-C ở những bệnh nhân có triglyceride  $\geq 200$  mg/dL và hội chứng chuyển hoá. Từ sau ATP-3, đã có 5 thử nghiệm lâm sàng quan trọng liên quan đến statin được công bố. Bản cập nhật của ATP-3 dựa trên các đánh giá và 5 nghiên cứu này đã được công bố vào năm 2004<sup>19,20</sup>. Những nghiên cứu này đã đưa đến những điều làm thay đổi đáng kể việc điều trị bệnh lý tim mạch và cũng giải quyết các vấn đề còn tồn đọng từ ATP-3 cũ. Thay đổi đáng ghi nhận nhất trong bản ATP-3 cập nhật là mục tiêu LDL-C <70 mg/dL được xem là chiến lược lâm sàng hợp lý với những bệnh nhân nguy cơ rất cao.

### Mục tiêu LDL-C theo ESC/EAS 2011

Mục tiêu điều trị rối loạn lipid máu chủ yếu dựa trên kết quả của các nghiên cứu lâm sàng. Trong hầu hết các nghiên cứu hạ lipid máu thì LDL-C là đích đến của các chiến lược điều trị. Trong phân tích CTT (Cholesterol Treatment Trialist' Collaboration) gồm nhiều nghiên cứu khác nhau thu nhận >170.000 bệnh nhân đã khẳng định mức giảm của LDL-C sẽ tỷ lệ thuận với nguy cơ tim mạch<sup>21</sup>. Với mỗi 40 mg/dL (1 mmol/L) LDL-C giảm đi sẽ tương đồng với 22% giảm nguy cơ bệnh tật và tử vong do tim mạch. Với những dữ liệu ở thời điểm này, việc giảm giá trị tuyệt đối LDL-C xuống dưới 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) hoặc giảm tương đối ít nhất 50% sẽ mang lại lợi ích về tim mạch tốt nhất<sup>21</sup>. Do đó, ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch rất cao, mục tiêu LDL-C là dưới 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) hoặc giảm ít nhất 50% so với giá trị nền.



Hình 2. Thay đổi trong khuyến cáo từ ATP-I đến ATP-III cập nhật

Bảng 1. Khuyến cáo mục tiêu điều trị LDL-C theo ESC/EAS 2011

Khuyến cáo	Mức độ	Bằng chứng
Ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch <b>RẤT CAO</b> (bệnh tim mạch đã biết, đái tháo đường type 2, đái tháo đường type 1 có tổn thương cơ quan đích, suy thận mạn trung bình - nặng hoặc điểm SCORE ≥ 10%) thì mục tiêu LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) và/hoặc giảm LDL-C ≥ 50% nếu không đạt được giá trị tuyệt đối	<b>I</b>	<b>A</b>
Ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch <b>CAO</b> (yếu tố nguy cơ tim mạch đơn độc nặng, điểm SCORE > 5% đến 10%) thì nên cân nhắc mục tiêu LDL-C < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL)	<b>Ila</b>	<b>A</b>
Ở đối tượng nguy cơ <b>TRUNG BÌNH</b> (điểm SCORE > 1% đến 5%) thì nên cân nhắc mục tiêu LDL-C < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)	<b>Ila</b>	<b>C</b>

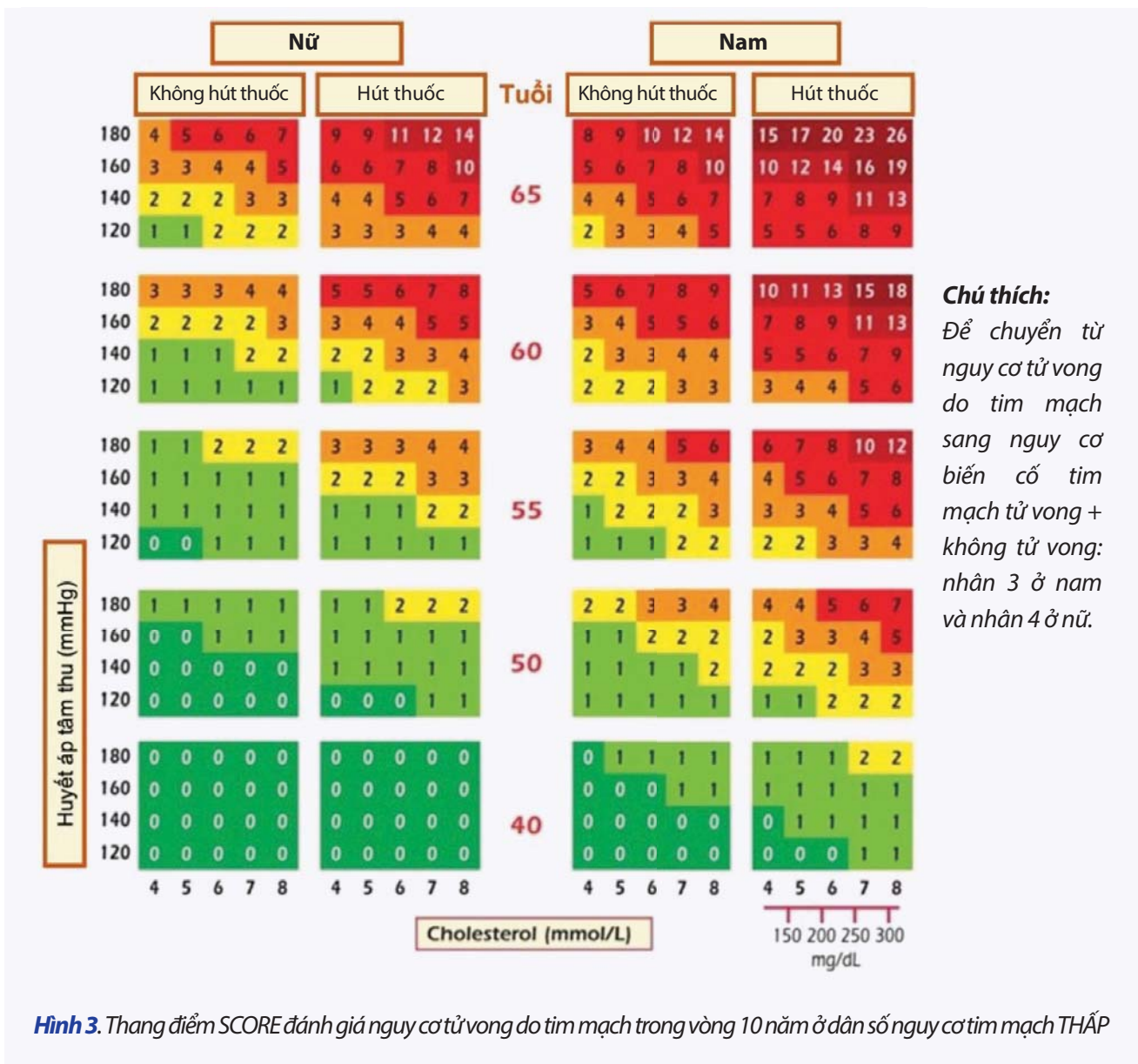
### Mục tiêu LDL-C theo ACC/AHA 2013

#### Mục tiêu LDL-C trong dự phòng nguyên phát

Hội đồng soạn thảo Hướng dẫn này đã xem xét 6 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng. Có 4 nghiên cứu trong số này xác định tính hiệu quả của giảm cholesterol trong cải thiện kết cục lâm sàng ở những

bệnh nhân không có bệnh tim mạch do xơ vữa đã biết với liều statin cố định để giảm LDL-C. Trong nghiên cứu AFCAPS-TEXCAPS<sup>22</sup>, ở 50% số người tham gia được tăng liều lovastatin từ 20 mg thành 40 mg để đạt mục tiêu LDL-C < 110 mg/dL. Ở nghiên cứu MEGA<sup>23</sup>, liều pravastatin có thể tăng từ 10mg lên thành 20mg





Hình 3. Thang điểm SCORE đánh giá nguy cơ tử vong do tim mạch trong vòng 10 năm ở dân số nguy cơ tim mạch THẤP

để đạt nồng độ cholesterol toàn phần <220 mg/dL. Vào thời điểm này, Hội đồng chưa ghi nhận bất kỳ nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng nào đánh giá việc tăng liều ở tất cả những người trong nhóm điều trị để đạt mục tiêu LDL-C <100 mg/dL hay <70 mg/dL; cũng như chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng nào so sánh 2 mục tiêu điều trị của LDL-C này với nhau.

**Mục tiêu LDL-C trong dự phòng thứ phát**

Hội đồng đã xem xét 19 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, và mặc dù nhiều nghiên cứu quan sát cũng như các dữ liệu quan sát từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng đã hướng về việc có mục tiêu

LDL-C trong dự phòng thứ phát thì chưa có dữ liệu nào rõ ràng cho việc điều trị hay tăng liều đến một mục tiêu LDL-C cố định ở những người bị bệnh tim mạch xơ vữa trên lâm sàng. Đa số các nghiên cứu ghi nhận hiệu quả của giảm cholesterol trong cải thiện kết cục lâm sàng ở những bệnh nhân bệnh tim mạch do xơ vữa trên lâm sàng có sử dụng statin liều cố định. Trong nghiên cứu 45, 37% số bệnh nhân được tăng liều statin từ 20 mg/ngày lên thành 40 mg/ngày để đạt cholesterol toàn phần <200 mg/dL<sup>24</sup>. Hội đồng cũng không ghi nhận bất kỳ nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng nào đánh giá việc tăng liều ở những bệnh

nhân trong nhóm điều trị để đạt mục tiêu LDL-C <100 mg/dL hay <70 mg/dL; cũng như chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng nào so sánh 2 mục tiêu điều trị của LDL-C này với nhau.

### Mục tiêu LDL-C theo ESC/EAS 2016

Trong những năm về sau, càng ngày càng có bằng chứng cho thấy có sự khác biệt trong đáp ứng của từng cá nhân về mức độ giảm LDL-C khi dùng

thuốc và thay đổi lối sống<sup>25</sup>. Mục tiêu giảm nguy cơ tim mạch nên được cá thể hoá, và từ đó đưa ra con số LDL-C cụ thể hơn nữa. Các bằng chứng cho thấy việc giảm LDL-C hơn mức mục tiêu sẽ càng làm giảm biến cố tim mạch hơn nữa<sup>26</sup>. Do đó, có vẻ hợp lý khi chúng ta hướng tới mục tiêu làm giảm LDL-C thấp nhất đến mức có thể, ít nhất là ở nhóm bệnh nhân nguy cơ tim mạch rất cao.

**Bảng 2.** Phân tầng nguy cơ tim mạch theo ESC/EAS 2016

<b>Nguy cơ rất cao</b>	Bất kỳ đặc điểm nào: - Bệnh tim mạch đã biết trên lâm sàng bao gồm: nhồi máu cơ tim cũ, hội chứng vành cấp, tái thông mạch vành (can thiệp qua da hay mổ bắc cầu) và các thủ thuật tái thông động mạch khác, đột quy và thoáng thiếu máu não, bệnh động mạch ngoại biên. Bệnh tim mạch đã biết trên hình ảnh học bao gồm các đặc điểm có liên quan chặt chẽ với biến cố lâm sàng, như mảng xơ vữa lớn trên chụp mạch vành hoặc trên siêu âm mạch cảnh. - Đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích như tiểu protein hoặc đi kèm 1 yếu tố nguy cơ chính như hút thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu. - Bệnh thận mạn nặng (GFR <30 mL/ph/1,73m <sup>2</sup> ) - SCORE đánh giá nguy cơ tử vong tim mạch 10 năm ≥10%
<b>Nguy cơ cao</b>	- Tăng nặng yếu tố nguy cơ chính, như cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) hoặc huyết áp ≥180/110 mmHg. - Đa số bệnh nhân đái tháo đường còn lại (một số bệnh nhân trẻ đái tháo đường típ 1 có thể xếp vào nguy cơ trung bình hoặc thấp) - Bệnh thận mạn trung bình (GFR 30-59 mL/p/1,73m <sup>2</sup> ) - SCORE đánh giá nguy cơ tử vong tim mạch 10 năm ≥5% và <10%
<b>Nguy cơ trung bình</b>	SCORE đánh giá nguy cơ tử vong tim mạch 10 năm ≥1% và <5%
<b>Nguy cơ thấp</b>	SCORE đánh giá nguy cơ tử vong tim mạch 10 năm <1%

**Bảng 3.** Mục tiêu LDL-C theo phân tầng nguy cơ tim mạch của ESC/EAS 2016

Khuyến cáo	Mức độ	Chứng cứ
Ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch rất cao: mục tiêu LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) hoặc giảm ít nhất 50% nếu LDL-C nền từ 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL).	I	B
Ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch cao: mục tiêu LDL-C < 2,6 mmol/L (100 mg/dL) hoặc giảm ít nhất 50% nếu LDL-C nền từ 2,6-5,2 mmol/L (100-200 mg/dL).	I	B
Ở bệnh nhân nguy cơ tim mạch thấp hoặc trung bình: mục tiêu LDL-C <3,0 mmol/L (<115 mg/dL).	IIa	C
Thuật ngữ "LDL-C nền" dùng để chỉ mức LDL-C khi bệnh nhân chưa dùng bất kỳ thuốc hạ lipid máu nào.		

### So sánh ACC/AHA 2018 và ESC/EAS 2021

Các Hướng dẫn của Hội Tim châu Âu và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ đều dựa trên cơ sở là giảm LDL-C là chiến lược cơ bản để phòng ngừa biến cố tim mạch. Các hướng dẫn đều đồng ý là LDL-C nên là mục tiêu chính và hoạt lực điều trị nên tăng theo mức tăng nguy cơ của bệnh nhân. Hướng dẫn của Hội

Tim châu Âu dựa trên nền tảng các bằng chứng từ những nghiên cứu điều trị phối hợp và các nghiên cứu về mặt hình ảnh học, từ đó đưa ra mục tiêu LDL-C nghiêm ngặt hơn ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao hơn bất kỳ Hướng dẫn nào khác. Tính khả dụng và độ an toàn của các tiếp cận này đã được chứng minh bởi nghiên cứu FOURIER-OLD<sup>27</sup>. Hơn nữa, việc có được mục tiêu LDL-C cần đạt cũng sẽ là động lực cho bệnh nhân và cho cả nhân viên y tế. Bên cạnh đó, cách tiếp cận cùng đưa ra quyết định, cũng như dùng hình ảnh học trong phân tầng nguy cơ theo khuyến cáo của Trường môn Tim mạch Hoa

Kỳ, cũng là một bước tiến quan trọng. Do đó, thay vì tập trung vào các điểm khác biệt, chúng ta nên đặt mục tiêu làm sao để áp dụng các khuyến cáo vào thực tế sát nhất có thể. Một vấn đề của mọi quốc gia là vấn đề kém áp dụng các khuyến cáo vào thực tế và không tuân thủ điều trị cả không dùng thuốc và dùng thuốc. Chỉ có khoảng 1/3 số bệnh nhân đạt được mục tiêu LDL-C trong nghiên cứu EUROASPIRE V<sup>28</sup>. Nghiên cứu Da Vinci cũng có những kết luận tương tự về việc ít áp dụng liệu pháp phối hợp và statin hoạt lực cao trong thực tế điều trị<sup>29</sup>.

**Bảng 4.** Mục tiêu điều trị LDL-C trong phòng ngừa tiên phát và thứ phát theo ESC/EAS 2021 và ACC/AHA 2018/2022

	Phòng ngừa tiên phát	Phòng ngừa thứ phát
<b>ESC/EAS 2021</b>	Nếu đã dùng liều statin tối đa có thể dung nạp được, mà vẫn chưa giảm LDL-C $\geq 50\%$ so với nền VÀ chưa đạt mục tiêu LDL-C là: * <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ở nhóm nguy cơ rất cao, * <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ở nhóm nguy cơ cao, * <2,6 mmol/L (100 mg/dL) ở nhóm nguy cơ trung bình, * <3,0 mmol/L (116 mg/dL) ở nhóm nguy cơ thấp thì khuyến cáo dùng thêm thuốc hạ mỡ máu không phải statin.	Nếu LDL-C $\geq 55$ mg/dL dù đã dùng liều statin tối đa có thể dung nạp được, khuyến cáo dùng thêm ezetimibe hoặc ức chế PCSK9 sau khi đã khởi động ezetimibe.
<b>AHA/ACC/MS 2018</b>	Ở: * Những bệnh nhân không có bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc đái tháo đường và LDL-C 70-189 mg/dL, nếu bệnh nhân có nguy cơ $\geq 20\%$ và * Những bệnh nhân đái tháo đường không có bệnh tim mạch do xơ vữa và có LDL-C <190 mg/dL thì nếu LDL-C không giảm ít nhất 50% hoặc LDL-C không <70 mg/dL hoặc non-HDL-C không <100 mg/dL dù đã dùng statin thì việc thêm ezetimibe là hợp lý. Ở: * Những bệnh nhân không bị bệnh tim mạch xơ vữa và LDL-C $\geq 190$ mg/dL, nếu LDL-C không giảm được ít nhất 50% hoặc LDL-C không <100 mg/dL hoặc non-HDL-C không <130 mg/dL dù đã dùng statin thì khuyến cáo thêm thuốc hạ mỡ máu không statin.	* Những bệnh nhân bệnh tim mạch xơ vữa và nguy cơ rất cao: nếu LDL-C không giảm được ít nhất 50% hoặc LDL-C không <55 mg/dL dù đã dùng statin thì khuyến cáo nên thêm thuốc hạ mỡ máu không statin.  * Những bệnh nhân bệnh tim mạch xơ vữa nhưng không có nguy cơ rất cao, nếu LDL-C không giảm được ít nhất 50% hoặc LDL-C không <70 mg/dL dù đã dùng statin thì khuyến cáo nên thêm thuốc hạ mỡ máu không statin.

**Bảng 5.** Phân tầng nguy cơ theo ESC 2021 và AHA 2018

	ESC	AHA/ACC/MS
<b>Phân tầng nguy cơ</b>	Phân tầng nguy cơ tim mạch 10 năm theo SCORE2/SCORE2-OP: <b>&lt;50 tuổi:</b> <2,5%; 2,5-7,5%; $\geq 7,5\%$ <b>50-69 tuổi:</b> <5%; 5-10%; $\geq 10\%$ <b><math>\geq 70</math> tuổi:</b> <7,5%; 7,5-15%; $\geq 15\%$ (Lần lượt là: nguy cơ thấp – trung bình, nguy cơ cao và nguy cơ rất cao)	Phân tầng nguy cơ tim mạch 10 năm theo ASCVD: <b>Cao:</b> $\geq 20\%$ <b>Trung bình:</b> 7,5-20% <b>Ranh giới:</b> 5-7,5% <b>Thấp:</b> <5%

### Tương lai

Trong 27 nghiên cứu lâm sàng so sánh statin với giả dược và statin hoạt lực cao so với hoạt lực không cao, người ta đã chỉ ra rằng giảm nồng độ LDL-C mạnh mẽ sẽ làm giảm các biến cố tim mạch chính (MACE), tử vong do mạch vành, nhồi máu cơ tim, cần tái thông mạch máu và đột quỵ thiếu máu cục bộ, ở tất cả các nhóm nguy cơ. Lợi ích này tỷ lệ thuận với mức độ giảm LDL-C và rõ ràng hơn ở nhóm nguy cơ cao nhất. Nói chung, statins có thể làm giảm 22% nguy cơ huyết khối xơ vữa động mạch cho mỗi 38,6 mg/dL giảm LDL-C trong 5 năm điều trị. Hiệu quả được duy trì trong suốt các nghiên cứu là không phụ thuộc vào nồng độ LDL-C cơ bản và như nhau ở tất cả các

phân nhóm bệnh nhân. Trong các nghiên cứu so sánh statin hoạt lực cao nhất với các liệu trình statin hoạt lực không cao, việc giảm thêm 20 mg/dL LDL-C có liên quan đến việc giảm thêm 15% kết cục, 13% kết cục về mạch vành, 19% tái thông mạch vành và 16% trong đột quỵ thiếu máu cục bộ. Tổng tỷ lệ tử vong giảm 10%, chủ yếu là do giảm tử vong mạch vành và từ các nguyên nhân tim mạch khác. Lợi ích này vượt xa bất kỳ nguy cơ nào từ việc sử dụng các loại thuốc này và cho phép kết luận rằng giảm LDL-C đáng kể là an toàn và giúp giảm kết cục mạch máu chính hơn nữa. Những kết quả này cho phép giả định rằng lợi ích là tỷ lệ thuận với mức giảm tuyệt đối LDL-C<sup>21,12,30</sup>.

**Bảng 6.** Mục tiêu LDL-C theo phân tầng nguy cơ của các Hiệp hội qua các năm

Nguy cơ	ATP I 1988	ATP II-III 1994–2001	ATP III 2004	ESC/EAS 2011–2016	ACC/AHA 2013–2018	ESC/EAS 2019	ESC 2021	AHA 2022
<b>Rất cao</b>	<130	<100	<70	<70	<70	<55	<55 và ≥ 50%	<55 và ≥ 50%
<b>Cao</b>	<160	<130	<100	<100	<100	<70	<70 và ≥ 50%	<70 và ≥ 50%
<b>Trung bình</b>	-	<130	<130	<115	-	<100	-	
<b>Thấp</b>	-	<160	-	<115	-	<116	-	

ATP = Adult Treatment Panel, NCEP = National Cholesterol Education Program, ESC = European Society of Cardiology, EAS = European Atherosclerosis Society, ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association. Mức LDL-C tính theo mg/dL.

### KẾT LUẬN

Những bệnh nhân bệnh mạch vành là những đối tượng chịu gánh nặng bệnh tật và tử vong trực tiếp từ tình trạng rối loạn lipid máu. Các Hướng dẫn hiện hành ngày càng đưa ra hướng tiếp cận hạ lipid máu theo từng bước với mục tiêu chính LDL-C ngày càng nghiêm ngặt hơn; và mục tiêu này phải đạt được trong thời gian ngắn nhất có thể bằng tất cả những công cụ người thầy thuốc có trong tay. Xu hướng hiện nay trong điều trị hạ lipid máu là hạ càng sớm và càng mạnh thì càng tốt. Xác định những trở ngại trong thực hành lâm sàng hàng ngày và có các

kế hoạch cụ thể vượt qua các trở ngại này để giúp cho bệnh nhân, đặc biệt là nhóm nguy cơ cao đạt trị số LDL-C thấp nhất có thể trong thời gian ngắn nhất nên là trọng tâm trong hệ thống chăm sóc y tế của chúng ta.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Vaduganathan M, Mensah George A, Turco Justine V, Fuster V, Roth Gregory A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(25):2361-71.



2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
3. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
4. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
6. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104(10):1108-13.
7. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 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. *Circulation*. 2014;129(25 SUPPL. 1):S1-S45.
8. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, 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). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
9. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 – executive summary. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(5): 473-88.
10. Panel ED, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *Journal of clinical lipidology*. 2013;7(6):561-5.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
13. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-9.e3.
14. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the national cholesterol education program on the clinical laboratory. *Clin Chem*. 2002;48(1):11-7.
15. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med*. 1988;148(1):36-69.
16. Executive Summary of The 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). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
17. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama*. 1993;269(23):3015-23.
18. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of the NCEP Adult Treatment Panel II guidelines. *National Cholesterol Education Program. Jama*. 1999;282(21):2051-7.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
20. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National

- Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol.* 2005;96(4a):53e-9e.
21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
  22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998;279(20):1615-22.
  23. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9542):1155-63.
  24. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
  25. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-94.
  26. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1666-75.
  27. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109-19.
  28. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46.
  29. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020;28(11):1279-89.
  30. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(16): 1557-67.