

# KÊ ĐƠN STATIN LÀM GIẢM NGUY CƠ TIM MẠCH

Người dịch: **LÊ THỊ QUỲNH GIANG, LUONG ANH TÙNG**

ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU ĐƯỢC XEM LÀ MỘT TRONG NHỮNG BIỆN PHÁP LÀM GIẢM NGUY CƠ CHUNG VỀ CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH CỦA BỆNH NHÂN. MỤC ĐÍCH ĐIỀU TRỊ LÀ GIẢM NỒNG ĐỘ LIPID TRONG MÁU HƠN LÀ ĐẠT ĐƯỢC MỤC TIÊU CỤ THỂ. STATIN VẪN LÀ THUỐC ƯU TIÊN ĐƯỢC LỰA CHỌN ĐỂ LÀM HẠ LIPID MÁU VÀ NÊN ĐƯỢC KÊ ĐƠN VỚI TIỀM LỰC VÀ LIỀU DÙNG PHÙ HỢP.



## ĐIỀU TRỊ NGUY CƠ BỆNH TIM MẠCH CHUNG

Một trong những thay đổi quan trọng về quản lý rối loạn lipid trong những năm gần đây là chuyển đổi sự tập trung từ việc chỉ điều trị tình trạng tăng lipid máu độc lập sang hướng tiếp cận điều trị làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch chung của bệnh nhân.

Việc thay đổi lối sống với mục đích làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch (CVD) là thích hợp với tất cả các bệnh nhân, bao gồm chế độ ăn uống lành mạnh, vận động đều đặn, kiểm soát cân nặng, hạn chế sử dụng đồ uống có cồn và ngừng hút thuốc. Dựa vào đặc điểm lâm sàng của từng bệnh nhân, có thể cần sử dụng các thuốc hạ lipid máu, thuốc hạ huyết áp, thuốc hạ glucose máu và thuốc chống kết tập tiểu cầu để làm giảm nguy cơ trên bệnh nhân. Việc xác định mức độ nguy cơ bệnh tim mạch thông qua thang điểm hoặc biểu đồ đánh giá nguy cơ giúp cung cấp thông tin ban đầu để trao đổi về liệu pháp điều trị được khuyến cáo và kỳ vọng của bệnh nhân đối với can thiệp.

Có nhiều bằng chứng ủng hộ việc sử dụng statin trong dự phòng nguyên phát và thứ phát các bệnh tim mạch. Tuy nhiên, vẫn có tranh luận trong y văn về việc sử dụng statin để dự phòng nguyên phát ở bệnh nhân trên 75 tuổi, chủ yếu do thiếu bằng chứng thuyết phục.

### THÔNG TIN CHÍNH:

- Statin là thuốc hạ lipid đầu tay được khuyến cáo ở New Zealand và trong các hướng dẫn điều trị quốc tế.
- Quyết định bắt đầu sử dụng statin cần được cân nhắc dựa trên nguy cơ bệnh tim mạch của từng bệnh nhân, lợi ích có thể đạt được của liệu pháp điều trị cũng như nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn.
- Hiện tại, bằng chứng ở mức độ hạn chế cho thấy lợi ích nhỏ của việc bổ sung ezetimib trong dự phòng thứ phát, tuy nhiên, có rất ít bằng chứng liên quan đến việc sử dụng các thuốc hạ lipid máu khác như nhóm fibrat.

## Trao đổi về nguy cơ tim mạch với bệnh nhân

Khi cân nhắc các biện pháp làm giảm nguy cơ tim mạch, cần xem xét đến quan điểm của bệnh nhân, bao gồm:

- Nhận thức hiện tại của bệnh nhân về nguy cơ bệnh tim mạch và ý nghĩa của nguy cơ đối với họ.
- Suy nghĩ và niềm tin về sức khỏe trong tương lai của bệnh nhân.
- Sự sẵn sàng để thực hiện (và duy trì) việc điều chỉnh lối sống.
- Cảm nhận của bệnh nhân về việc sử dụng thuốc kéo dài để làm giảm nguy cơ.

Đôi khi, bác sĩ cần hướng dẫn bệnh nhân để họ có cái nhìn thực tế hơn về nguy cơ của bản thân và giúp bệnh nhân hiểu được hệ quả trong trường hợp gặp biến cố bất lợi (như đột quỵ). Có thể xây dựng kế hoạch được cá thể hóa để quản lý bệnh nhân trong tương lai dựa trên bằng chứng và thực hành lâm sàng hiện tại; kiểm tra xem bệnh nhân có đồng thuận với kế hoạch này không và đã hiểu được những vấn đề đã được thảo luận hay chưa. Việc để bệnh nhân tham gia vào quá trình đưa ra các quyết định về sức khỏe của mình có thể hỗ trợ bệnh nhân trong việc thực hiện và duy trì việc thay đổi lối sống và cải thiện sự tuân thủ điều trị.

## Khi nào cần cân nhắc sử dụng statin?

Hiện nay, các khuyến cáo về quản lý lipid máu của New Zealand chủ yếu được xác định dựa trên mức độ nguy cơ tim mạch của bệnh nhân:

### Nguy cơ bệnh tim mạch <10%

Bệnh nhân nên được khuyến khích điều chỉnh lối sống; phần lớn các trường hợp có thể quản lý lipid máu mà không cần sử dụng thuốc hạ lipid.

### Nguy cơ bệnh tim mạch từ 10-20%

Bệnh nhân nên được khuyến cáo rất nên thực hiện việc điều chỉnh lối sống. Nên trao đổi với bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của các thuốc (gồm cả thuốc hạ lipid và thuốc hạ huyết áp)

để làm giảm nguy cơ tim mạch, từ đó có thể đưa ra quyết định chung trong quản lý lipid máu của bệnh nhân. Nếu thay đổi lối sống không làm giảm được nguy cơ tim mạch (ví dụ sau 6 - 12 tháng), cần đánh giá lại nguy cơ tim mạch và cân nhắc kê đơn statin sau khi đã tư vấn về lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân.

### Nguy cơ bệnh tim mạch >20% hoặc tiền sử đang mắc bệnh tim mạch

Ngoài việc thay đổi lối sống và sử dụng các thuốc khác để làm giảm nguy cơ tim mạch, nên lựa chọn thuốc hạ lipid dựa trên tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân.

Những bệnh nhân đang có bệnh tim mạch hoặc đã gặp một biến cố bệnh tim mạch được coi là có "nguy cơ rất cao" và có thể được tự động phân loại vào nhóm này mà không cần tính toán nguy cơ bệnh tim mạch. Nhóm nguy cơ rất cao cũng bao gồm những bệnh nhân rối loạn lipid do di truyền, ví dụ tăng cholesterol máu gia đình, bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận hoặc các bệnh thận khác dẫn đến suy thận (mức lọc cầu thận  $\leq 60$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

### Trao đổi về nguy cơ và lợi ích trước khi kê đơn statin

Nếu nguy cơ bệnh tim mạch của bệnh nhân cho thấy bệnh nhân có thể phù hợp để sử dụng statin, cần nhắc các vấn đề sau:

- Biện pháp thực hiện điều chỉnh lối sống thành công.
- Mong muốn của bệnh nhân.
- Các bệnh mắc kèm.
- Các thuốc khác hiện đang được kê đơn cho bệnh nhân.
- Thể trạng già yếu chung.
- Tuổi thọ ước tính.

Có bằng chứng tốt cho thấy việc điều trị statin sẽ làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch hiệu quả, bao gồm:

- Statin làm giảm nguy cơ tim mạch sau mỗi năm điều trị liên tục.

- Statin có thể làm giảm LDL cholesterol >50% ở những bệnh nhân có nồng độ LDL cholesterol trước điều trị  $\geq 4$  mmol/L.

- Mỗi 1 mmol/L giảm đi của LDL cholesterol làm giảm biến cố mạch máu lớn khoảng 25% và giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến động mạch vành ít nhất 20% trên các bệnh nhân có mức độ nguy cơ tim mạch khác nhau.

- Nếu 10.000 bệnh nhân dùng đủ liều hiệu quả một statin cho dự phòng nguyên phát trong 5 năm, dẫn đến giảm 2 mmol/L LDL cholesterol, các biến cố mạch máu lớn có thể được ngăn ngừa ở khoảng 500 bệnh nhân (5%).

- Nếu 10.000 bệnh nhân dùng đủ liều hiệu quả một statin cho dự phòng thứ phát trong 5 năm, dẫn đến giảm 2 mmol/L LDL cholesterol, các biến cố mạch máu lớn có thể được ngăn ngừa ở khoảng 1.000 bệnh nhân (10%).

Các nguy cơ liên quan đến việc sử dụng statin bao gồm tác dụng bất lợi, tương tác thuốc, sử dụng nhiều thuốc và chi phí điều trị.

Cân bằng lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc có sự khác biệt trên từng bệnh nhân. Ví dụ, bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao nhất sẽ được hưởng lợi nhiều nhất từ việc sử dụng statin với mức giảm nguy cơ tuyệt đối cao hơn, trong khi nguy cơ tiềm tàng liên quan đến việc sử dụng statin tương đương với nhóm bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch thấp. Ngược lại, bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch thấp nhận được ít lợi ích hơn nhưng lại có nguy cơ khi sử dụng statin tương đương với nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao. Từ đó, có thể coi việc sử dụng statin có nguy cơ vượt trội hơn so với lợi ích đối với bệnh nhân có nguy cơ thấp. Việc tư vấn cho bệnh nhân về các tác dụng bất lợi tiềm tàng của thuốc, biện pháp quản lý các tác dụng bất lợi này và giải thích những vấn đề chưa rõ ràng trong nhận thức của bệnh nhân đối với statin, có thể đem lại lợi ích trong quá trình quyết định liệu pháp điều trị.

## Yếu tố tuổi đơn độc không phải là lý do để không dùng statin

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy statin mang đến lợi ích cho người cao tuổi trong cả dự phòng nguyên phát và thứ phát, do đó yếu tố tuổi đơn độc không phải là nguyên nhân quyết định không dùng hoặc ngừng dùng statin. Phân tích dưới nhóm dữ liệu từ 2 thử nghiệm lâm sàng (JUPITER và HOPE-3) xác nhận có một số bằng chứng cho thấy lợi ích của statin trong dự phòng nguyên phát ở bệnh nhân  $\geq 70$  tuổi về tiêu chí đột quỵ không tử vong hoặc nhồi máu cơ tim và tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhưng giảm không đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Tuy nhiên, cần lưu ý số lượng bệnh nhân cao tuổi trong các thử nghiệm này nhỏ và cả 2 thử nghiệm đều có sự hỗ trợ từ các công ty dược.

Việc đưa ra ngưỡng tuổi rõ ràng không được kê đơn statin gặp khó khăn do sự khác biệt về tình trạng sức khỏe giữa những người cao tuổi. Đồng thời, các điểm đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch chỉ là ước tính. Bên cạnh đó, nguy cơ và lợi ích khi sử dụng thuốc không thay đổi đột ngột khi bệnh nhân đến một tuổi nhất định, như 75 tuổi.

Vì vậy, quyết định để bắt đầu sử dụng statin ở bệnh nhân cao tuổi trong dự phòng nguyên phát cần được cá thể hóa, và cần cân nhắc đến các yếu tố như tình trạng suy yếu, bệnh mắc kèm, tuổi thọ dự tính, dùng nhiều thuốc, tác dụng bất lợi và tương tác thuốc tiềm tàng, cũng như quan điểm của bệnh nhân về việc dùng thuốc dự phòng.

Việc quyết định giảm hoặc ngừng kê đơn statin ở bệnh nhân cao tuổi cần dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân. Quyết định này có thể rõ ràng ở bệnh nhân có tuổi thọ dự tính ngắn hoặc thể trạng chung kém, nhưng trở nên phức tạp hơn với bệnh nhân khỏe mạnh, có thể sinh hoạt độc lập, hoặc bệnh nhân có nguy cơ rất cao tái phát các biến cố tim mạch nhưng lại có bằng chứng tiếp tục đạt được lợi ích từ việc sử dụng thuốc.

## LỰA CHỌN LOẠI STATIN VÀ LIỀU DÙNG PHÙ HỢP

### Độ mạnh của từng loại statin

Statin có thể được phân loại theo tỷ lệ giảm nồng độ LDL cholesterol của từng thuốc, còn gọi là độ mạnh của statin. Việc phân loại này có thể có ích trong việc xác định liều tương đương khi chuyển đổi giữa các statin với nhau do không dung nạp (bảng 1). Rosuvastatin là statin mạnh nhất có sẵn ở New Zealand, tiếp đến là atorvastatin, simvastatin, sau đó là pravastatin.

Lưu ý: Liều tối đa được khuyến cáo cho simvastatin là 80 mg; tuy nhiên, cần sử dụng thận trọng simvastatin với liều trên 40 mg do làm tăng nguy cơ các bệnh về cơ. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân nên được kê đơn atorvastatin nếu cần dùng liều cao hơn.

### Thời điểm dùng thuốc

Sinh tổng hợp cholesterol đạt mức cao nhất vào ban đêm, vì vậy các statin có thời gian bán thải ngắn, như simvastatin và pravastatin, nên được sử dụng vào buổi tối. Các statin có thời gian bán thải dài hơn, như atorvastatin và rosuvastatin, có thể được dùng vào buổi



## CÁC HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ QUỐC TẾ VỀ KIỂM SOÁT LIPID

Trong những năm gần đây, có một số hướng dẫn điều trị quốc tế mới hoặc cập nhật về rối loạn lipid máu và giảm nguy cơ bệnh tim mạch. Các thay đổi được thực hiện do sự gia tăng các bằng chứng cho thấy kết quả thu được trên bệnh nhân trở nên tốt hơn, đặc biệt trong dự phòng nguyên phát, thông qua quản lý nguy cơ bệnh tim mạch tuyệt đối thay vì quản lý các yếu tố nguy cơ đơn lẻ. Có một số tranh luận về phương pháp tiếp cận dựa trên nguy cơ này vì phương pháp này làm tăng số lượng bệnh nhân “đạt tiêu chuẩn” để điều trị với statin. Trong khi đó, một số chuyên gia cho rằng statin chưa được tận dụng đúng mức.

Phần lớn các hướng dẫn điều trị quốc tế hiện nay có phương pháp tiếp cận tương tự nhau, bao gồm:

- Quản lý lipid máu nên được coi là một khía cạnh trong việc làm giảm nguy cơ tim mạch hơn là chỉ được xem như một vấn đề điều trị độc lập.
- Trọng tâm trong kê đơn statin là kê đơn thuốc với độ mạnh phù hợp và hiệu chỉnh đến liều tối đa dung nạp được thích hợp đối với từng bệnh nhân.
- Việc tăng cường điều chỉnh lối sống vẫn được nhấn mạnh để làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch cho tất cả bệnh nhân.
- Vào thời điểm các hướng dẫn điều trị được công bố, các thuốc không phải statin (như thuốc nhóm fibrat hoặc ezetimib) còn thiếu bằng chứng, do đó không được khuyến cáo. Tuy nhiên, một thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy một số lợi ích của việc sử dụng ezetimib phối hợp với một statin để dự phòng thứ phát.

Một số khác biệt giữa các hướng dẫn điều trị lớn bao gồm:

- Cách xác định nguy cơ bệnh tim mạch (công cụ được sử dụng) và cách diễn giải, ví dụ 5 năm so với 10 năm.
- Ngưỡng nguy cơ bệnh tim mạch được khuyến cáo sử dụng statin.
- Có hoặc không có khuyến cáo về mức giảm nồng độ lipid cụ thể.
- Việc sử dụng giá trị nồng độ lipid lúc đói hoặc lúc không nhịn đói.

**Bảng 1:** Liều điều trị hàng ngày của các statin có độ mạnh khác nhau

MỨC ĐỘ CAO	MỨC ĐỘ TRUNG BÌNH	MỨC ĐỘ THẤP
Trung bình làm giảm $\geq 50\%$ LDL cholesterol	Trung bình làm giảm $\geq 30-50\%$ LDL cholesterol	Trung bình làm giảm $< 30\%$ LDL cholesterol
Rosuvastatin: 20-40 mg Atorvastatin: 40-80 mg Simvastatin: 80 mg*	Rosuvastatin: 5-10 mg Atorvastatin: 10-20 mg Simvastatin: 20-40 mg	Simvastatin: 10 mg Pravastatin: 10-40 mg

Ghi chú: \*Sử dụng simvastatin với liều 80 mg hàng ngày có thể làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ.

sáng hoặc buổi tối với hiệu quả tương đương nhau. Dùng statin vào thời điểm thuận tiện trong ngày của bệnh nhân có thể giúp cải thiện tuân thủ điều trị và giảm tình trạng ngừng điều trị của bệnh nhân.

### QUẢN LÝ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA STATIN

Phần lớn các bệnh nhân sử dụng statin đều dung nạp tốt. Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng hiếm khi xảy ra và thường xuất hiện trong 3 tháng đầu dùng thuốc. Một tổng quan hệ thống gần đây từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, cho thấy chỉ có một số tác dụng bất lợi được chứng minh một cách đáng tin cậy là liên quan đến statin, bao gồm bệnh về cơ (đau cơ hoặc nhược cơ kèm theo tăng creatinin kinase), tăng nguy cơ tiến triển đái tháo đường type 2 và tăng đột quy do xuất huyết (tuy nhiên, sự giảm nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ tỏ ra vượt trội hơn so với các nguy cơ này).

Các nghiên cứu quan sát cũng đã ghi nhận được nhiều tác dụng không mong muốn và các tác dụng này có xu hướng xuất hiện ngày càng nhiều trong quần thể bệnh nhân dùng statin trên thực tế. Hiện còn thiếu sự đồng thuận về việc statin có thực sự là nguyên nhân dẫn đến các "triệu chứng liên quan đến việc sử dụng statin" hay không. Các triệu chứng trên cơ liên quan đến statin (như đau cơ và yếu cơ), không nhất thiết kèm theo tăng creatinin kinase, được ước tính ảnh hưởng 7-29% bệnh nhân dùng statin. Các triệu chứng liên quan đến

statin khác được báo cáo bao gồm ảnh hưởng đến chức năng nhận thức, chủ yếu là mất trí nhớ và lú lẫn nhưng cũng ảnh hưởng đến giấc ngủ và khí sắc, và những thay đổi chức năng gan và thận (lưu ý: Statin thường có thể gây tăng enzym gan không có triệu chứng, đặc biệt xảy ra sớm trong quá trình điều trị, tuy nhiên độc tính gan lại rất hiếm gặp). Mặc dù còn thiếu bằng chứng chứng minh các triệu chứng này thực sự gây ra bởi statin, nhưng đây là các triệu chứng quan trọng trên lâm sàng nhờ cung cấp thêm thông tin về việc sử dụng statin và có thể là nguyên nhân dẫn đến kém tuân thủ hoặc ngừng điều trị.

Hiệu ứng *nocebo* (ngược lại với tác dụng của placebo) cũng có thể ảnh hưởng đến quyết định của bệnh nhân về việc bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng

statin. Hiệu ứng này được mô tả là khi bệnh nhân có xu hướng mong đợi gặp tác dụng bất lợi đã biết dựa trên thông tin được cung cấp từ phương tiện truyền thông, người khác hoặc thậm chí từ bác sĩ. Một nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân có xu hướng báo cáo các triệu chứng liên quan đến cơ nhiều hơn khi bệnh nhân và bác sĩ biết rằng bệnh nhân đang sử dụng statin, so với khi dùng statin nhưng bị làm mù.

### Phương pháp tiếp cận để quản lý các triệu chứng liên quan đến statin

Khi bệnh nhân thông báo về các triệu chứng gặp phải khi đang dùng statin, có thể tiếp cận theo phương pháp sau:

- Đánh giá về tính không dung nạp "thực sự", ví dụ kiểm tra xem bệnh nhân có tăng creatinin kinase hay không nếu bệnh nhân có biểu hiện đau cơ, hoặc kiểm tra chức năng gan nếu nghi ngờ độc tính trên gan.
- Kiểm tra tương tác với các thuốc khác mà bệnh nhân đang sử dụng (nếu có).
- Tiếp tục tư vấn cho bệnh nhân về tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng statin.
- Ngừng sử dụng statin.
- Kiểm tra sự hồi phục các triệu chứng (thường trong khoảng 2 - 4 tuần).
- Thử dùng lại statin nếu các triệu chứng đã hồi phục.

Hiện nay, ý kiến của các chuyên gia và

### SỬ DỤNG STATIN VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Statin có thể làm tăng nguy cơ tiến triển đái tháo đường type 2. Nguyên nhân có thể do tăng hoạt động của receptor LDL cho phép nhiều cholesterol đi vào tế bào tuyến tụy hơn. Hầu hết các bệnh nhân có nguy cơ tiến triển đái tháo đường khi đang sử dụng statin là các bệnh nhân có sẵn các yếu tố nguy cơ như giảm dung nạp glucose lúc đói, tăng HbA1C hoặc tăng BMI. Các phân tích gộp dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, cho thấy nguy cơ tiến triển đái tháo đường khoảng 4-12%, nhưng nếu tính cả các nghiên cứu quan sát, nguy cơ này có thể tăng lên đến 44%.

Tuy nhiên, bằng chứng này cũng gợi ý rằng không nên từ chối điều trị statin ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc hoặc tiến triển đái tháo đường, vì lợi ích từ mức giảm dự kiến nguy cơ gặp các biến cố mạch máu lớn khi sử dụng statin vẫn lớn hơn so với sự tăng nguy cơ bệnh tim mạch do đái tháo đường liên quan đến statin.

Cần trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ gặp tác dụng bất lợi này trước khi kê đơn statin, đặc biệt với các bệnh nhân có sẵn các yếu tố nguy cơ đái tháo đường

bằng chứng hạn chế từ các thử nghiệm thử nghiệm lâm sàng ủng hộ quan điểm về việc sử dụng statin tốt hơn so với việc không dùng statin, và bệnh nhân cần được khuyến khích duy trì liệu pháp điều trị với liều dùng và tần suất mà họ có thể dung nạp. Nếu các triệu chứng tái diễn khi sử dụng statin, cân nhắc các biện pháp giảm liều, dùng cách ngày hoặc chuyển sang loại statin khác. Một số bệnh nhân có thể dung nạp pravastatin liều thấp (liều tối thiểu có hiệu quả), trong khi một số người khác có thể dùng atorvastatin ngắt quãng, ví dụ 2 lần/tuần, vì điều này vẫn có thể đem lại lợi ích. Nếu các triệu chứng này tái diễn từ từ nhưng ban đầu bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc, một số bệnh nhân có thể dùng thuốc theo chiến lược "liều pulse"; trong chiến lược này, statin được dùng trong một khoảng thời gian cụ thể, sau đó ngừng sử dụng một thời gian, rồi được dùng nhắc lại ở chu kỳ tiếp theo (ví dụ: Dùng statin trong 3 tháng, ngừng dùng 1 tháng, sau đó bắt đầu lại chu trình này).

**CÓ NÊN CÂN NHẮC SỬ DỤNG CÁC THUỐC HẠ LIPID KHÁC HAY KHÔNG?**

Hầu hết các hướng dẫn điều trị trên thế giới không khuyến cáo sử dụng các thuốc không phải statin để dự phòng nguyên phát hoặc thứ phát các bệnh tim mạch. Ở thời điểm các hướng dẫn điều trị lớn đang được xây dựng, còn thiếu bằng chứng ủng hộ hiệu quả của các thuốc này trên các kết quả tim mạch của bệnh nhân.

Có thể cân nhắc sử dụng các thuốc không phải statin ở bệnh nhân có nguy cơ cao, ví dụ các bệnh nhân từng gặp biến cố bệnh tim mạch, sử dụng phối hợp với một statin nếu các biện pháp điều chỉnh lối sống và điều trị statin tối ưu (liều tối đa dung nạp được và statin có hiệu lực cao nhất) không đem lại đáp ứng đầy đủ, hoặc được sử dụng như liệu pháp điều trị đơn độc ở bệnh nhân hoàn toàn không dung nạp hoặc chống chỉ định với statin.

**NHẬN THỨC VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC**

Statin có thể gây tương tác nghiêm trọng với các thuốc khác; đặc biệt, phải nhận thức rõ tương tác giữa simvastatin và các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như erythromycin, clarithromycin, các thuốc chống nấm azol (như itraconazol, ketaconazol) và ciclosporin, có thể dẫn đến tiêu cơ vân.

**Các thuốc nhóm fibrat**

Các thuốc nhóm fibrat chủ yếu làm hạ triglycerid và tăng HDL cholesterol. Tuy nhiên, khi được kê đơn như liệu pháp điều trị đơn độc hoặc sử dụng phối hợp, các thuốc này không có bằng chứng đáng tin cậy làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch hoặc tử vong liên quan đến tim mạch, và chỉ có tác dụng làm giảm nhẹ LDL cholesterol. Vì vậy, từ lâu các thuốc này không còn được thường xuyên khuyến cáo trong dự phòng nguy cơ bệnh tim mạch nguyên phát hoặc thứ phát.

Dựa trên quan điểm cá nhân, một vài chuyên gia có thể khuyến cáo sử dụng bezafibrat phối hợp với statin trên bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao mà biện pháp điều chỉnh lối sống và sử dụng liều tối đa dung nạp được của statin không đem lại mức giảm nồng độ lipid hợp lý (lưu ý: Chống chỉ định sử dụng gemfibrozil với statin do nguy cơ cao bị tiêu cơ vân). Tuy nhiên, cách tiếp cận này không phải lúc nào cũng được khuyến cáo. Các hướng dẫn điều trị của Viện chăm sóc sức khỏe quốc gia Anh (NICE) không khuyến cáo liệu pháp điều trị thông thường với fibrat và khuyến nên tránh sử dụng phối hợp statin với fibrat. Việc sử dụng phối hợp fibrat với statin làm tăng nguy cơ bệnh về cơ. Trong trường hợp kê đơn phối hợp các thuốc này, để giảm thiểu nguy cơ, nên sử dụng fibrat vào buổi sáng và statin vào buổi tối.

Các thuốc nhóm fibrat không phải là lựa chọn đầu tay để điều trị bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình; các bệnh nhân này cần được kê đơn statin cường độ mạnh. Statin cũng là lựa chọn đầu tay để điều trị bệnh nhân có mức triglycerid cao và/hoặc HDL thấp. Tuy nhiên, cần

loại trừ trường hợp bệnh nhân bị tăng triglycerid máu nghiêm trọng để làm giảm nguy cơ viêm tụy liên quan đến nồng độ triglycerid rất cao.

**Ezetimib**

Ezetimib ức chế hấp thu cholesterol trong chế độ ăn tại ruột non, dẫn đến làm giảm LDL cholesterol. Hầu hết các hướng dẫn điều trị hiện tại không thường xuyên khuyến cáo sử dụng ezetimib để hạ lipid trong dự phòng nguyên phát hoặc thứ phát vì còn thiếu bằng chứng cho thấy thuốc này có thể cải thiện kết quả lâm sàng trên bệnh nhân tại thời điểm các hướng dẫn này được công bố. Hiện có một số bằng chứng, phần lớn dựa trên thử nghiệm lâm sàng IMPROVE-IT, cho thấy ezetimib có thể làm giảm nhẹ tỷ lệ nhồi máu cơ tim và đột quỵ khi được dùng phối hợp với simvastatin ở bệnh nhân có tiền sử hội chứng mạch vành cấp. Tuy nhiên, khi so sánh với liệu pháp sử dụng đơn độc statin cường độ mạnh, ezetimib gần như không làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch.

Các hướng dẫn của NICE khuyến cáo ezetimib có thể được cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình như một liệu pháp điều trị đơn độc nếu bệnh nhân không dung nạp được hoặc có chống chỉ định với statin, hoặc sử dụng phối hợp với một statin nếu nồng độ lipid của bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ dù đã được điều trị statin ở mức liều tối ưu.

Ngoài ra, cần lưu ý acid nicotinic không còn được khuyến cáo trong điều trị hạ lipid, kể cả khi sử dụng đơn độc hay phối hợp với statin.♦