

TĂNG CHOLESTEROL MÁU (HYPERCHOLESTEROLEMIA)

Michelle Nelson, MD • Egle Klugiene, MD

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Tăng cholesterol máu là một yếu tố nguy cơ quan trọng gây bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ASCVD).
- Các phân nhóm lipoprotein:
 - Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL): gây xơ vữa; là mục tiêu điều trị chính
 - Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL): có tác dụng bảo vệ thành mạch
 - Triglyceride (TG)
- Cơ quan bị ảnh hưởng: hệ tim mạch (CV)

DỊCH TỄ HỌC

- 28% người trưởng thành Hoa Kỳ >20 tuổi bị tăng cholesterol máu.
- 7% trẻ em và thanh thiếu niên Hoa Kỳ từ 6–19 tuổi bị tăng cholesterol máu.

Tỷ lệ hiện mắc

Tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ hiện mắc của bệnh tăng theo tuổi.

CĂN NGUYÊN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Sinh lý bệnh
 - Sự lắng đọng cholesterol trong thành mạch tạo thành các vệt mỡ, sau đó tiến triển thành mảng xơ vữa.
 - Viêm làm mảng xơ vữa mất ổn định, dẫn đến vỡ mảng xơ vữa.
 - Xơ vữa động mạch, viêm, và tính phản ứng của mạch máu có căn nguyên đa yếu tố.
- Căn nguyên gây tăng cholesterol máu
 - Nguyên phát: nguyên nhân di truyền (rối loạn lipid máu gia đình)
 - Thứ phát: béo phì, chế độ ăn, uống rượu quá mức, suy giáp, đái tháo đường, bệnh viêm, bệnh gan, hội chứng thận hư, suy thận mạn, thuốc (thuốc lợi tiểu thiazide, carbamazepine, cyclosporine, progestin, steroid đồng hóa, corticosteroid, thuốc ức chế protease, thuốc chống loạn thần, isotretinoin)

Di truyền học

- Tăng cholesterol máu gia đình (FH)
 - Nồng độ LDL tăng cao từ khi sinh ra
 - Tỷ lệ hiện mắc trên toàn thế giới là 1:300 đối với thể FH dị hợp tử.
 - Có khuynh hướng mắc bệnh xơ vữa động mạch từ đầu tuổi trưởng thành và nguy cơ bệnh mạch vành cao ở độ tuổi trẻ hơn. Người mắc thể FH đồng hợp tử thường tử vong trước 20 tuổi.
 - Điều trị thuốc hạ lipid sớm đã được chứng minh làm giảm nguy cơ ASCVD.
- Nên sàng lọc lipid sớm cho người thân thể hệ thứ nhất.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Béo phì, ít vận động thể lực, tiền sử gia đình, hút thuốc lá, uống rượu quá mức. Mối liên quan giữa chất béo bão hòa trong chế độ ăn với tăng cholesterol máu và bệnh mạch vành khá phức tạp.

PHÒNG NGỪA CHUNG

- Hoạt động thể lực đều đặn
- Kiểm soát cân nặng (xem mục “Chăm sóc liên tục”)
- Chế độ ăn ít chất béo bão hòa (mức độ khuyến cáo 1B)

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

Tăng huyết áp, đái tháo đường (ĐTĐ), béo phì

CHẨN ĐOÁN

Khuyến nghị sàng lọc

- Lực lượng Đặc nhiệm Dịch vụ Dự phòng Hoa Kỳ (USPSTF) (1) [A]: đo cholesterol toàn phần và HDL-cholesterol (HDL-C) mỗi 5 năm
 - Nam và nữ ≥ 40 tuổi
 - Không có khuyến nghị ủng hộ hoặc phản đối việc sàng lọc ở người trưởng thành từ 21–39 tuổi
 - Không có khuyến nghị ủng hộ hoặc phản đối việc sàng lọc ở trẻ em và thanh thiếu niên
- Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ: sàng lọc rối loạn lipid máu hằng năm cho bệnh nhân đái tháo đường

Lưu ý ở trẻ em

- Viện Tim, Phổi và Máu Quốc gia: khuyến nghị sàng lọc lipid toàn diện cho tất cả trẻ em từ 9–11 tuổi và từ 17–21 tuổi. Khuyến nghị này được Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ ủng hộ.
- Khuyến nghị sàng lọc cho trẻ em có tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm hoặc tăng cholesterol máu gia đình.

BỆNH SỬ

- Xem xét các căn nguyên thứ phát có thể có (xem mục “Căn nguyên và Sinh lý bệnh”).
- Đánh giá các yếu tố nguy cơ ASCVD khác.

KHÁM LÂM SÀNG

Các dấu hiệu không đặc hiệu; có thể tính BMI và khám tìm u vàng (xanthoma).

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & DIỄN GIẢI

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Bilan lipid (ưu tiên không cần nhịn ăn). LDL thường là giá trị được tính toán và chính xác nếu TG < 350 mg/dL. Thực hiện xét nghiệm lúc đói trong trường hợp tăng triglyceride máu (TG > 440 mg/dL) hoặc các tình trạng có thể làm tăng TG như viêm tụy.
- Cân nhắc căn nguyên di truyền khi LDL rất cao (> 190 mg/dL) hoặc TG rất cao (> 500 mg/dL).

ĐIỀU TRỊ

CẢNH BÁO

Hiện có nhiều hướng dẫn khác nhau. Hướng dẫn về cholesterol năm 2018 của Trường Môn Tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACC/AHA) quay trở lại việc nhắm đến các mục tiêu LDL cụ thể. Việc phân tầng nguy cơ nên được dành cho phòng ngừa tiên phát, vì bệnh nhân đã có bệnh tim mạch xác định nên được coi là nguy cơ cao (phòng ngừa thứ phát).

- Hoa Kỳ: Hướng dẫn về cholesterol của ACC/AHA (2)
 - Theo ACC/AHA, có 4 nhóm đối tượng được hưởng lợi từ liệu pháp statin:
 - Tăng LDL-C nguyên phát > 190 mg/dL: statin cường độ cao
 - Bệnh nhân đái tháo đường tuổi 40–75 có LDL-C > 70 mg/dL: statin cường độ trung bình
 - Nguy cơ ASCVD dựa trên Phương trình Đoàn hệ Gộp (Pooled Cohort Equations): <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator> (xem ghi chú bên dưới về công cụ tính toán)
 - Nguy cơ ASCVD 10 năm $< 5\%$: thay đổi lối sống với chế độ ăn Địa Trung Hải và tập thể dục
 - Nguy cơ ASCVD 10 năm 5–7,5%: statin cường độ trung bình, trao đổi với bệnh nhân
 - Nguy cơ ASCVD 10 năm 7,5–20%: statin cường độ trung bình với mục tiêu giảm LDL-C 30–49%
 - Nguy cơ ASCVD 10 năm $> 20\%$: statin cường độ cao với mục tiêu giảm LDL-C $> 50\%$

- Phòng ngừa ASCVD thứ phát
 - Tuổi <75: statin cường độ cao với mục tiêu giảm LDL-C >50%. Thêm ezetimibe nếu LDL >70 mg/dL sau khi đã dùng statin liều tối đa ở bệnh nhân ASCVD nguy cơ rất cao.*
 - Tuổi >75: statin cường độ trung bình hoặc cao tùy theo khả năng dung nạp
- *Định nghĩa ASCVD nguy cơ rất cao là có ít nhất một biến cố ASCVD chính và nhiều tình trạng nguy cơ cao:
 - Các biến cố ASCVD chính
 - Hội chứng vành cấp hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim, tiền sử đột quỵ do thiếu máu não, bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng
 - Các tình trạng nguy cơ cao: tuổi >65, FH dị hợp tử, tiền sử phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) hoặc can thiệp mạch vành qua da (PCI), đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh thận mạn, đang hút thuốc lá, tiền sử suy tim sung huyết, LDL-C >100 mg/dL dù đã điều trị nội khoa tối đa
 - Còn tồn tại tranh cãi về ngưỡng nguy cơ tính toán để bắt đầu điều trị: Phương trình Đoàn hệ Gộp có xu hướng ước tính quá mức nguy cơ ASCVD 10 năm (có thể sai lệch từ 50% trở lên). Do đó, cần trao đổi với bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của liệu pháp statin, đồng thời cân nhắc tuổi thọ dự kiến của bệnh nhân.
- Hoa Kỳ: Khuyến nghị dùng statin của USPSTF (1) [A]
 - Người trưởng thành 40–75 tuổi không có tiền sử bệnh tim mạch (CVD), có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ CVD (rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, đái tháo đường, hoặc hút thuốc), và nguy cơ biến cố CVD 10 năm tính toán được $\geq 10\%$: statin cường độ thấp đến trung bình (khuyến cáo mức B)
 - Người trưởng thành 40–75 tuổi không có tiền sử CVD, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ CVD, và nguy cơ biến cố CVD 10 năm tính toán được là 7,5–10%: statin liều thấp đến trung bình (khuyến cáo mức C)
 - Người ≥ 76 tuổi không có tiền sử CVD: chưa đủ bằng chứng để đưa ra khuyến nghị
- Vương quốc Anh: Hướng dẫn về cholesterol của Viện Quốc gia về Sức khỏe và Chăm sóc Xuất sắc (NICE) (3)
 - Tính nguy cơ 10 năm bằng công cụ QRISK2: <https://qrisk.org/three/>
 - NICE khuyến nghị thay đổi lối sống trước khi bắt đầu bất kỳ liệu pháp statin nào ở những đối tượng thuộc diện phòng ngừa tiên phát.
 - Nếu nguy cơ CVD 10 năm >10% và không có tiền sử CVD, bắt đầu atorvastatin 20 mg.
 - Nếu nguy cơ CVD 10 năm >10% ở người đã có CVD, bắt đầu atorvastatin 80 mg.
 - Cân nhắc atorvastatin 20 mg nếu tuổi ≥ 85 để giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong, mặc dù điều này còn gây tranh cãi do lợi ích chưa chắc chắn.
 - Nếu mức lọc cầu thận ước tính <60 hoặc đái tháo đường type 1, bắt đầu atorvastatin 20 mg.

CẢNH BÁO

Trong tăng triglyceride máu với TG >500 mg/dL, việc hạ TG trở thành mục tiêu ưu tiên hàng đầu cho đến khi TG <500 mg/dL nhằm phòng ngừa viêm tụy cấp. Liệu pháp statin thường được khuyến nghị là hàng đầu trừ khi TG vẫn còn >500. Có thể thận trọng phối hợp fibrates với statin (tăng nguy cơ tiêu cơ vân).

THUỐC ĐIỀU TRỊ

- Thay đổi lối sống điều trị là nền tảng, cần được thử trước khi dùng thuốc.
- Các dữ liệu hiện có không ủng hộ việc bắt đầu liệu pháp statin cho phòng ngừa tiên phát ở hầu hết người trưởng thành >75 tuổi (nghiên cứu ALLHAT-LLT).
- Kiểm tra bilan lipid sau 4–12 tuần bắt đầu dùng thuốc để đánh giá đáp ứng và/hoặc mức độ tuân thủ điều trị.
 - Việc theo dõi sau đó thường không cần thiết trừ khi có nghi ngờ về sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân

Thuốc hàng đầu

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin)

- Được phân loại theo cường độ tác dụng
 - Cường độ cao (giảm LDL-C >50%): atorvastatin 40–80 mg/ngày, rosuvastatin 20–40 mg/ngày
 - Cường độ trung bình (giảm LDL-C 30–49%): atorvastatin 10–20 mg/ngày, rosuvastatin 5–10 mg/ngày, simvastatin 20–40 mg/ngày, pravastatin 40–80 mg/ngày, lovastatin 40 mg/ngày, fluvastatin XL 80 mg/ngày, fluvastatin 40 mg x2 lần/ngày, pitavastatin 2–4 mg/ngày
 - Cường độ thấp (giảm LDL-C <30%): simvastatin 10 mg/ngày, pravastatin 10–20 mg/ngày, lovastatin 20 mg/ngày, fluvastatin 20–40 mg/ngày, pitavastatin 1 mg/ngày

- Hiệu quả lớn nhất là giảm LDL-C; đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ mắc mới bệnh mạch vành và tử vong do mọi nguyên nhân (1).
- Chống chỉ định: mang thai, cho con bú, hoặc bệnh gan đang tiến triển
- Phản ứng có hại:
 - Đau cơ nhẹ thường gặp.
 - Tăng men gan: đo alanine aminotransferase (ALT) trước khi điều trị để xác định giá trị nền; nếu ALT >3 lần giới hạn trên bình thường, không bắt đầu statin; không khuyến nghị theo dõi thường quy.
 - Liên quan đến tăng số ca đái tháo đường mới: thêm 0,1 ca đái tháo đường/100 người dùng statin cường độ trung bình và thêm 0,3 ca/100 người dùng statin cường độ cao
 - Bệnh cơ (được coi là hiếm gặp nhưng chưa được nghiên cứu đầy đủ)
 - Không dung nạp statin
 - Cân nhắc đổi sang statin khác.
 - Giảm liều
 - Điều trị cách ngày
 - Phần lớn bệnh nhân từng ngừng statin trước đây do tác dụng phụ có thể dùng lại cùng loại thuốc hoặc thuốc khác và dung nạp được.

CẢNH BÁO

Cảnh báo của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA): Không kê đơn simvastatin liều 80 mg/ngày do tăng nguy cơ bệnh cơ. Bệnh nhân đã dùng liều này >1 năm có thể tiếp tục nếu không có dấu hiệu bệnh cơ. Các giới hạn liều để giảm nguy cơ bệnh cơ bao gồm:

- Không vượt quá simvastatin 10 mg/ngày khi phối hợp với amiodarone, verapamil, và diltiazem.
- Không vượt quá simvastatin 20 mg/ngày khi phối hợp với amlodipine và ranolazine.

Tương tác thuốc: Một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể tương tác với thuốc kháng virus viêm gan C. Có thể kiểm tra tương tác tại <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

- Tránh dùng nước ép bưởi cùng với statin vì có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ do statin.

Lưu ý trong thai kỳ

- Statin chống chỉ định trong thai kỳ.
- Cho con bú: có thể không an toàn

Thuốc hàng thứ hai

- Hiện nay thuốc hàng thứ hai được khuyến nghị dùng trong phòng ngừa tiên phát nếu LDL-C >70 mg/dL dù đã dùng statin liều tối đa.
- Ezetimibe
 - Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với statin: đơn trị liệu (10 mg/ngày) hoặc phối hợp ezetimibe/simvastatin
 - Hiệu quả: giảm LDL-C; một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy liệu pháp phối hợp với statin mang lại lợi ích nhỏ trong việc giảm biến cố tim mạch và tử vong liên quan đến tim mạch sau hội chứng vành cấp.
- Fibrate
 - Các loại: gemfibrozil, fenofibrate
 - Hiệu quả: hiệu quả nhất trong việc giảm TG, có tác dụng trung bình trong việc giảm LDL và tăng HDL. Các nghiên cứu gần đây hơn không cho thấy lợi ích về tử vong ở hầu hết bệnh nhân.
- Niacin làm tăng HDL nhưng không có bằng chứng cải thiện kết cục lâm sàng; không nên dùng thường quy.
- Thuốc ức chế PCSK9 (ví dụ: alirocumab, evolocumab)
 - Kháng thể đơn dòng. Bằng chứng hiện tại cho thấy giảm tỷ lệ mắc mới CVD trong phòng ngừa thứ phát nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân; RẤT đắt tiền

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

Acid béo omega-3 và dầu cá:

- Nguồn gốc — cá béo, thực vật (hạt lanh, dầu hạt cải, dầu đậu nành, các loại quả hạch)
- Hiệu quả — giảm nồng độ TG và LDL, tăng HDL. Lợi ích chung về tim mạch và giảm tử vong vẫn chưa rõ ràng.

CÂN NHẮC VỀ NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

Nếu bilan lipid được kiểm tra trong thời gian nằm viện do nhồi máu cơ tim, nên khuyến nghị kiểm tra lại bilan lipid lúc đối sau 4–12 tuần kể từ khi xuất viện, vì kết quả xét nghiệm đầu tiên có thể không chính xác.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Tập thể dục cường độ trung bình 150 phút/tuần: giúp tăng HDL, giảm cholesterol toàn phần (TC), và hỗ trợ kiểm soát cân nặng.

Theo dõi bệnh nhân

Không còn khuyến nghị theo dõi thường quy các xét nghiệm chức năng gan nếu ALT ban đầu nằm trong giới hạn bình thường.

CHẾ ĐỘ ĂN

Chế độ ăn dựa trên thực vật và chế độ ăn Địa Trung Hải, giàu các loại đậu, trái cây, rau củ, quả hạch, cá, và dầu ô liu, giúp giảm nguy cơ bệnh tim mạch.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Từ Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ về chế độ ăn Địa Trung Hải:

<https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/mediterranean-diet>

BIẾN CHỨNG

Nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, tai biến mạch máu não

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: preventive medication. <https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication>. Truy cập ngày 28 tháng 9 năm 2021.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/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):3168–3209.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-recommendations>. Truy cập ngày 28 tháng 9 năm 2021.

XEM THÊM

Đái tháo đường týp 2; Tăng huyết áp nguyên phát; Béo phì

MÃ BỆNH

ICD10

E78.0 Tăng cholesterol máu đơn thuần

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN NHỚ

- Nên thử áp dụng chế độ ăn dựa trên thực vật, hoặc chế độ ăn Địa Trung Hải, cùng với tập thể dục trước khi can thiệp bằng thuốc.
- Quyết định bắt đầu dùng statin trong phòng ngừa tiên phát nên dựa trên mức độ nguy cơ và mong muốn của bệnh nhân.