

## Điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh gan thường gặp

Rối loạn lipid máu là phổ biến trong dân số nói chung và làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Điều trị rối loạn lipid máu có hiệu quả trong việc giảm bệnh tật do bệnh tim mạch. Vì gan là nguồn chính của cholesterol và các chất béo khác trong cơ thể, thuốc cho rối loạn lipid máu, chẳng hạn như statin, mục tiêu nhắm vào các gene ở gan. Hơn nữa, gan đóng một vai trò trong quá trình trao đổi chất của nhiều loại thuốc, bao gồm các thuốc được sử dụng để điều trị rối loạn lipid máu. Nó không đáng ngạc nhiên, do đó, nhiều bác sĩ lưỡng lự kê đơn thuốc để điều trị rối loạn lipid máu trong bối cảnh bệnh gan. Bản cập nhật này nhằm mục đích tóm tắt hiểu biết hiện tại về sự an toàn của bệnh nhân điều trị có nhiều bệnh gan khác nhau và rối loạn lipid máu với thuốc hạ lipid máu (Bảng 1).

Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tim Mạch Mỹ, Khoa TM trường ĐH Mỹ 2013, được xuất bản vào năm 2014, nên được sử dụng để hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân với các bệnh gan được thảo luận trong bản cập nhật này. Hướng dẫn khuyến cáo người lớn có bệnh tim mạch hoặc mức lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)  $\geq 190$  mg / dL được điều trị bằng statin liều cao, với mục tiêu giảm mức LDL xuống 50%. Các cá nhân 45–70 tuổi với đái tháo đường và mức LDL huyết thanh  $< 189$  mg / dL hoặc người có  $> 7,5\%$  nguy cơ 10 năm mắc bệnh tim mạch có thể được điều trị bằng statin liều trung bình, với mục tiêu giảm LDL mức 30%–50% (Bảng 2).

### I. Tổn thương gan do thuốc

Từ 8% đến 9% số người trong tổng dân số có nồng độ aminotransferase cao, một vấn đề phổ biến lâm sàng. Trong những người này, một đánh giá để xác định nguyên nhân của độ cao aminotransferase là được bảo đảm, đặc biệt trước khi bắt đầu một loại thuốc mới, bởi vì họ có thể bị một bệnh chưa được chẩn đoán, chẳng hạn như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), sử dụng quá nhiều rượu, hoặc viêm gan siêu vi. Statins (3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-coenzyme, loại thuốc ức chế) là loại thuốc phổ biến nhất được sử dụng để điều trị rối loạn lipid máu và được biết là gây ra tăng nồng độ alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh những người có mức độ bình thường trước đây. Nhìn chung, người với liều statin từ thấp đến trung bình, trung bình 1% cơ hội có mức ALT tăng cao. Hầu hết, 3% bệnh nhân statin tăng ALT huyết thanh levels.

Hiệu quả thường phụ thuộc vào liều, với liều cao hơn của statin làm tăng cơ hội mức ALT cao. Những độ cao nhẹ này không thường chỉ ra độc tính nghiêm trọng. Độ cao trong chỉ thị mức aminotransferase của tổn thương gan nghiêm trọng do một loại thuốc hiếm gặp nhưng có thể đe dọa tính mạng. Zimmermann quan sát thấy rằng bệnh nhân vàng da có nồng độ aminotransferase cao có tiên lượng kém hơn bệnh nhân có tăng aminotransferase mức độ không có vàng da. Quan sát đó được phát triển thêm vào Luật của Hy để xác định bệnh nhân với tổn thương gan do thuốc có khả năng gây tử vong (DILI). Để đáp ứng các tiêu chuẩn DILI, bệnh nhân phải có độ cao nồng độ ALT hoặc aspartate aminotransferase  $\geq 3$  lần giới hạn trên của bình thường (ULN) và có độ cao của tổng mức bilirubin huyết thanh  $\geq$  gấp 2 lần ULN không có nguyên nhân được xác định khác của các test sinh hóa gan tăng (ví dụ, tắc nghẽn đường mật, bệnh gan khác, khác độc tính của thuốc) ngoại trừ thuốc vi phạm. DILI từ statin xảy ra ở 1 trên 100.000 người và có thể có các biểu hiện trình mô học khác nhau. Có thể là một sự gia tăng không triệu chứng ở mức ALT ( $< 3$  lần ULN) có thể cải thiện với việc sử dụng statin liên tục, được gọi là viêm gan mắc phải với mức ALT  $> 3$  lần ULN và bệnh gan lâm sàng; viêm gan ứ mật với sự phát triển vàng da; và DILI liên kết tự kháng thể với sự phát triển của các kháng thể kháng nguyên dương và antimitochondrial hoặc kháng thể cơ trơn với hoặc không có các tế bào huyết tương trong các mẫu sinh thiết gan. Nói chung, tuy nhiên, statin có thể được sử dụng ở những người có rối loạn tự miễn dịch bao gồm viêm gan tự miễn. Cần thận trọng để đảm bảo rằng thuốc dùng cho viêm gan tự miễn hoặc các rối loạn khác không ảnh hưởng đến sự dị hóa hoặc bài tiết của statin.

## **Bảng 1. Lời khuyên thực hành tốt nhất: Điều trị rối loạn lipid máu ở Bệnh gan**

### **1.DILI**

BPA # 1 Statin thường (3%) gây tăng cao lành tính trong ALT huyết thanh hoặc nồng độ AST và không nên được xem là chống chỉ định trong bệnh nhân bị bệnh gan.

BPA # 2 Thử nghiệm sinh hóa gan được khuyến cáo trước khi bắt đầu một statin nhưng không cần phải được kiểm tra thường xuyên trong khi statin được thực hiện trừ khi các tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng phát triển.

BPA # 3 Tăng nồng độ ALT hoặc AST huyết thanh đến  $> 3$  lần ULN bằng chứng về ứ mật (bilirubin  $> 2$  lần ULN) (trong vẩn đục tắc nghẽn mật) sau khi bắt đầu statin nói chung yêu cầu ngừng statin. Một công việc cho DILI nên bao gồm kiểm tra sự hiện diện của các nguyên nhân cơ bản khác của bệnh gan hoặc các loại thuốc khác có thể thúc đẩy phản ứng bên cạnh hoặc ngoài statin.

BPA # 4 Nếu DILI hoặc ALF xảy ra ở bệnh nhân dùng statin, statin nên tránh ở bệnh nhân đó.

BPA # 5 DILI và ALF gây ra bởi statin rất hiếm (1 trong 100.000 và 1 trong 1.000.000, tương ứng), vì vậy sợ phát triển các hiệu ứng này không nên được sử dụng để biện minh cho việc tránh các statin khi cá nhân có thể được hưởng lợi từ họ.

BPA # 6 Statin được chống chỉ định ở bệnh nhân ALF vì tiên lượng xấu của bệnh nhân.

BPA # 7 Các thuốc hạ lipid khác, chẳng hạn như niacin, ezetimibe, hoặc fibrate, có thể gây ra DILI, nhưng những trường hợp như vậy là cực kỳ hiếm và không nên ngăn chặn việc bắt đầu những thuốc ở bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ họ.

## **2.NAFLD**

BPA # 8 Mặc dù NAFLD và NASH không được coi là các yếu tố nguy cơ truyền thống cho bệnh tim mạch, chúng có liên quan với rối loạn lipid máu. Hướng dẫn ACC / AHA 2013 nên được sử dụng để đánh giá nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân NAFLD và hướng dẫn nhu cầu dùng thuốc hạ lipid máu.

BPA # 9 Statin, ezetimibe, axit béo omega-3 và fibrate là an toàn và được dung nạp tốt trong bối cảnh NAFLD và NASH.

BPA # 10 Một statin là điều trị đầu tiên của LDL huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân NAFLD được coi là tăng nguy cơ mắc các biểu hiện bệnh tim mạch bất lợi. Liệu pháp Statin có liên quan đến việc giảm nồng độ LDL huyết thanh và tim mạch phòng bệnh ở bệnh nhân NAFLD.

BPA # 11 Ezetimibe cũng có thể được sử dụng để điều trị cao LDL, hoặc là liệu pháp chính ở bệnh nhân statin không dung nạp hoặc bổ sung statin khi statin không đủ giảm mức LDL. Ezetimibe có liên quan đến việc giảm LDL , nhưng hiệu quả của nó đối với công tác phòng chống bệnh tim mạch là không xác định.

BPA # 12 Các axit béo Omega-3 và các fibrate được chỉ định cho điều trị tăng triglyceride máu bị cô lập.

BPA # 13 Không có bằng chứng kết luận rằng việc điều trị rối loạn lipid máu với bất kỳ tác nhân nào (statin, fibrate, dầu cá) cải thiện mô học của NASH hoặc các biểu hiện bệnh liên quan đến gan.

## **3.Viêm gan siêu vi**

BPA # 14 Mặc dù gây giảm lipid huyết thanh, nhiễm HCV mạn tính có liên quan với tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp tính. LDL huyết thanh và cholesterol toàn phần phục hồi sau khi loại khỏi virus tự phát và do điều trị . Do đó, mức độ lipid cần được theo dõi sau khi HCV được loại bỏ để xác định xem bệnh nhân có chỉ định mới cho điều trị rối loạn lipid máu.

BPA # 15 Tác động của nhiễm HBV mạn tính lên lipid huyết thanh mức độ không được mô tả rõ, nhưng nhiễm HBV có thể giảm nồng độ triglycerid huyết thanh và HDL.

BPA # 16 Quản lý bệnh nhân nhiễm HBV hoặc HCV và rối loạn lipid máu nên được hướng dẫn bởi các khuyến cáo tiêu chuẩn cho điều trị rối loạn lipid máu. BPA # 17 Statins là an toàn để sử dụng ở những bệnh nhân bị Nhiễm HCV hoặc HBV mãn tính, nhưng cần chú ý đến tiềm năng tương tác giữa statin và thuốc kháng virus.

#### **4.PBC**

BPA # 18 Rối loạn lipid máu ở dạng tăng cao cholesterol huyết thanh và triglyceride là phổ biến trong PBC, không làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và không cần điều trị với các chất làm giảm lipid trừ khi hiện diện đồng thời khác các yếu tố nguy cơ tim mạch.

BPA # 19 Các chất hạ lipid, chẳng hạn như statin, không chống chỉ định ở những bệnh nhân bị PBC có bệnh gan được đền bù nhưng không nên dùng cho bệnh nhân bị bệnh mất bù.

BPA # 20 Phương pháp điều trị thứ hai cho PBC, chẳng hạn như fibrate và OCA, có thể ảnh hưởng đến mức lipid. Cho đến khi biết thêm về tác dụng của OCA về bệnh tim mạch, đặc biệt là OCA nên tránh ở những bệnh nhân bị PBC có bệnh tim mạch hoặc yếu tố nguy cơ mắc bệnh. OCA nên được định lượng hàng tuần thay vì hàng ngày ở bệnh nhân PBC có xơ gan Child-Pugh loại B hoặc C.

BPA # 21 Không có bằng chứng thuyết phục rằng statin có thể cải thiện bệnh cảnh ở bệnh nhân có PBC; họ không nên được sử dụng là tác nhân chính để điều trị bệnh này.

#### **5.Xơ gan**

BPA # 22 Statins có thể được sử dụng một cách an toàn ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh class A để giảm nguy cơ tim mạch nếu được chỉ định.

BPA # 23 Statins nên tránh ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh loại B hoặc C vì tiên lượng xấu của bệnh nhân, không phải vì tăng độc tính với gan.

#### **6. Rối loạn lipid sau ghép**

BPA # 24 Rối loạn mỡ máu thường gặp sau ghép gan, ảnh hưởng đến 62% người nhận ghép tạng. Béo phì và đái tháo đường trước ghép gan làm tăng nguy cơ sau ghép rối loạn lipid máu sau ghép. Tăng cân sau ghép và ức chế miễn dịch thuốc, bao gồm thuốc ức chế calcineurin và mTOR chất ức chế sirolimus, cũng làm tăng nguy cơ rối loạn lipid máu sau ghép.

BPA # 25 Chất hạ lipid, cụ thể là statin, không có liên quan với tăng nguy cơ nhiễm độc gan ở dân số sau ghép và có thể được sử dụng khi cần thiết để điều trị rối loạn lipid máu.

BPA # 26 Các chất ức chế Calcineurin, giống như một số statin, được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể làm tăng nguy cơ liên quan đến bệnh cơ do statine. Pravastatin và fluvastatin không được chuyển hóa bởi CYP3A4 và không làm tăng nguy cơ liên quan đến bệnh cơ do statine khi được sử dụng với chất ức chế calcineurin.

## **Bảng 2. Chỉ định giảm Mức LDL theo dược lý trong Tổng dân số**

---

Sự hiện diện của bệnh tim mạch xơ vữa động mạch trên lâm sàng ( bệnh mạch vành, bệnh tim, bệnh động mạch cảnh có triệu chứng, đột quy / cơn thiếu máu thoáng qua, bệnh động mạch ngoại vi, bụng phình động mạch chủ)

Người lớn 40–77 tuổi bị đái tháo đường và mức LDL 70–189 mg / dL

Người lớn 40–75 tuổi có nguy cơ tim mạch 10 năm toàn cầu bệnh  $\geq 7.5\%$  và mức LDL 70–189 mg / dL

Người lớn có mức LDL  $\geq 190$  mg / dL

---

## **II. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu:**

Ezetimibe giảm đáng kể nồng độ LDL và cholesterol toàn phần giữa các bệnh nhân NAFLD trong một số quan sát các nghiên cứu và 1 RCT nhỏ nhãn mở, tuy nhiên, không có nghiên cứu nào nhìn vào hiệu quả của ezetimibe trên phòng ngừa bệnh tim mạch ở bệnh nhân NAFLD. Ezetimibe có thể được liên kết với cải thiện nồng độ aminotransferase. Kết quả hỗn hợp từ các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của ezetimibe lên gan mô học ở bệnh nhân NASH cho rằng ezetimibe có thể cải thiện tình trạng nhiễm mỡ, điểm hoạt động của NAFLD và tế bào gan phình nhưng không xơ hóa. Axit béo Omega-3 và fenofibrate an toàn và hiệu quả trong điều trị tăng triglyceride máu. Thuốc không liên kết với cải thiện mô học gan ở bệnh nhân NAFLD. Tóm lại, liệu pháp statin được chỉ định điều trị tăng nồng độ LDL ở những bệnh nhân NAFLD có nguy cơ gia tăng các biểu hiện bệnh bất lợi của bệnh tim mạch. Liệu pháp Statin được kết hợp với giảm LDL và phòng ngừa bệnh tim mạch. Ezetimibe cũng có thể được sử dụng để điều trị tăng mức LDL và có liên quan đến việc giảm những mức độ này, nhưng hiệu quả của nó đối với phòng ngừa bệnh tim mạch là không rõ. Axit béo Omega-3 và fibrate được chỉ định để điều trị tăng triglyceride máu. Tất cả các thuốc này đều an toàn và dung nạp tốt ở bệnh nhân với NAFLD. Tuy nhiên, không có bằng chứng kết luận cho đến ngày nay về điều trị rối loạn lipid máu với bất kỳ tác nhân nào (statin, fibrate, axit béo omega-3) cải thiện mô học hoặc các biểu hiện bệnh liên quan đến gan ở bệnh nhân NASH.

## **III. Viêm gan siêu vi**

### **1. Viêm gan C**

Siêu vi khuẩn viêm gan C (HCV) lây nhiễm mãn tính lên tới 170 triệu người trên toàn cầu và có thể dẫn đến sự phát triển của xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, và nhu cầu ghép gan. Sự sao chép HCV tác động đến sự trao đổi chất lipid trong cơ thể không qua một số cơ chế. HCV virion tương tác với các lipoprotein tuần hoàn nhiễm các tế bào gan thông qua thụ thể LDL và tương tác với các

điểm đánh dấu bề mặt tế bào Niemann-Pick C1 giống 1, một thụ thể để tái hấp thu cholesterol, và receptor bắt giữ lớp B thành viên 1, trong đó thúc đẩy sự hấp thu của cholesterol từ lipoproteins. Khi đã vào ở trong hepatocyte, HCV tương tác với các giọt lipid tế bào chủ và diacylglycerol O-acetyltransferase 1 thành dạng protein lõi của HCV và sử dụng chất trung gian của con đường tổng hợp cholesterol để nhân rộng. HCV cũng sử dụng chất béo chủ để tiết ra bằng cách phức tạp với apoE và lipoprotein mật độ rất thấp và HDL. Những tương tác HCV-host này ảnh hưởng đến mức lipid lưu hành tuần hoàn. Cả nhiễm HCV cấp tính và mạn tính đều dẫn đến giảm LDL huyết thanh và cholesterol toàn phần. Tuy nhiên, mức lipid thấp hơn được tìm thấy trong người bị nhiễm HCV không giảm được nguy cơ mắc bệnh tim mạch; ngược lại, Nhiễm HCV mạn tính có liên quan với tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp tính khi so sánh với đối tượng kiểm soát phù hợp. Hơn nữa, LDL và tổng mức cholesterol tăng trở lại sau khi loại bỏ virus tự phát và do điều trị. Do đó, ở bệnh nhân với nhiễm HCV, nên theo dõi mức lipid, tập trung đặc biệt vào mức lipid sau loại bỏ HCV, để xác định xem liệu điều trị rối loạn lipid máu có cần thiết không. Điều trị bằng statin an toàn ở những người có bệnh gan, bao gồm viêm gan C, và nên được điều trị firstline.

## **2. Bệnh viêm gan B**

Vi-rút viêm gan B (HBV) lây nhiễm kinh niên nhiều hơn 240 triệu người trên toàn thế giới và có thể dẫn đến bệnh gan giai đoạn cuối, ung thư biểu mô tế bào gan, và nhu cầu ghép gan như HCV, HBV tương tác với chuyển hóa lipid trong vật chủ. HBV sử dụng peptide Nα-taurocholate cotransporting polypeptide như một điểm xâm nhập của virus và viện trợ trong quá trình sản xuất kháng nguyên bề mặt viêm gan B. Sự liên kết của HBV với Nα-taurocholate cotransporting polypeptide làm suy yếu sự hấp thu axit mật, do đó dẫn đến tổng hợp axit mật tăng và chuyển đổi acid mật thành cholesterol. Sự hình thành kháng nguyên bề mặt Viêm gan B cũng phụ thuộc một phần vào hai màng lipid của hệ võng nội mô cơ thể chủ và, một khi hình thành, được xuất ra dưới dạng hạt lipoprotein. Biểu hiện của các gen tạo lipô cũng có thể được thay đổi do nhiễm HBV. Mô hình chuột nhiễm HBV chứng minh sự gia tăng biểu hiện gen SREBP2, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, LDL thụ thể, axit béo synthase, ATP citrate lyase, thụ thể hoạt hóa của peroxisome proliferator- , và apolipoprotein A1.

Dữ liệu về nồng độ lipid trong máu khi nhiễm HBV ở người bị hạn chế. Một nghiên cứu kiểm soát thấy rằng những người bị nhiễm HBV có triglycerides huyết thanh thấp hơn và mức HDL so với đối tượng kiểm soát độ tuổi phù hợp. Một nghiên cứu hồi cứu thứ hai cho thấy rằng HBV DNA huyết thanh mức độ tương quan nghịch với mức triglycerides huyết thanh. Không có mối quan hệ giữa HDL huyết thanh và mức HBV DNA đã được nhìn thấy. Đối với nhiễm HCV, thiếu dữ liệu để hướng dẫn quản lý lipid ở những người nhiễm HBV. Các

bác sĩ lâm sàng nên tuân thủ các hướng dẫn của Trường DH Tim mạch Mỹ / Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ về quản lý điều trị lipid (Bảng 2) . Liệu pháp Statin an toàn để sử dụng ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính và không nên được ngưng.

#### **IV. Viêm đường mật**

Viêm đường mật mật tiên phát (PBC- Primary Biliary Cholangitis) là bệnh viêm gan mãn tính ứ mật tự miễn dịch liên quan đến rối loạn lipid máu. Các cá nhân có PBC có một dạng phức hợp gồm các rối loạn lipid máu . Bệnh nhân với PBC đã tăng các mức triglycerid huyết thanh và các mức HDL thay đổi : bệnh nhân có PBC và giai đoạn 1 hoặc 2 xơ hóa đã tăng mức HDL, những với giai đoạn 3 xơ hóa có mức HDL thay đổi, và những với giai đoạn 4 xơ hóa đã giảm mức HDL. Những bệnh nhân đã tăng tổng mức cholesterol chủ yếu vì có tăng cao lipoprotein X. Lipoprotein X là chống gây bệnh; do đó, mặc dù bệnh nhân PBC có rối loạn lipid máu, rối loạn lipid máu có thể không dẫn đến sự gia tăng các biến cố tim mạch. Nó được ước tính, tuy nhiên, khoảng 10% bệnh nhân có PBC có nguy cơ đáng kể của bệnh tim mạch và nên được điều trị bằng thuốc để giảm nguy cơ đó. Statins, ezetimibe và fibrate đều được chứng minh là an toàn bệnh nhân bị PBC.

Fibrate là phương pháp trị liệu thứ hai để điều trị ứ mật ở bệnh nhân bị PBC và cũng có ảnh hưởng đến lipid máu. Fibrate có tác dụng chống ứ mật thông qua hoạt hóa thụ thể của peroxisome proliferator-activated và điều hòa giảm axit mật qua con đường tổng hợp. Bezafibrate, 400 mg mỗi ngày, đơn liều hoặc kết hợp với axit ursodeoxycholic, đã làm giảm nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh trong các nghiên cứu nhỏ, nhưng mối quan tâm vẫn còn về việc xác định và ý nghĩa của sinh hóa hơn là điểm cuối mô học hoặc sinh tồn . Một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn đang được tiến hành và cho đến khi có kết quả, những loại thuốc này có thể được sử dụng off labels ở bệnh nhân mà phản ứng với axit ursodeoxycholic là không đủ. Tuy nhiên, Fibrate không làm giảm đáng kể nguy cơ tim mạch và không nên được sử dụng cho phòng ngừa ban đầu bệnh tim mạch ở bệnh nhân PBC và rối loạn lipid máu.

Axit Obeticholic (OCA) là một liệu pháp thứ hai cho việc điều trị PBC và cũng ảnh hưởng đến lipid huyết thanh. OCA là một chất chủ vận thụ thể farnesoid-X trực tiếp điều chỉnh các gen liên quan đến tổng hợp acid mật, bài tiết, vận chuyển, hấp thụ và giải độc. Giai đoạn 3 Nghiên cứu quốc tế về hiệu quả của PBC OCA (POISE) cho thấy giảm huyết thanh 33% –39% mức phosphatase kiềm trong nhóm nhận 10 mg mỗi ngày so với 5% trong nhóm nhận giả dược (P <0,001) lúc 12 tháng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân dùng OCA đã tăng LDL và tổng cholesterol và mức HDL giảm, các hậu quả tim mạch vẫn còn tồn tại cần xác định. Nếu nguy cơ tim mạch thực sự tăng lên ở những bệnh nhân dùng

OCA, thuốc có thể cần phải kết hợp với một loại thuốc thứ hai để giảm nguy cơ đó.

Do đó, cho đến khi có nhiều dữ liệu hơn, OCA phải là tránh ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có các yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch. Ngoài ra, liều khuyến cáo ban đầu cho bệnh nhân vừa phải suy gan nặng (Child-Pugh B và C) là 5 mg một lần mỗi tuần, thay vì 5 mg mỗi ngày được sử dụng cho các bệnh nhân PBC khác (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM576880.pdf>). Khi liều dùng hàng ngày được cho một cách không chú ý trong Child-Pugh B và C, tổn thương gan nghiêm trọng và tử vong đã báo cáo. Hơn nữa, lên đến 10% bệnh nhân ngưng điều trị vì ngứa. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng statin có thể mức LDL thấp hơn ở những bệnh nhân có PBC cũng có tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch. Atorvastatin, 10 mg mỗi ngày trong 1 năm, trong giai đoạn đầu PBC làm giảm tổng số mức cholesterol, cholesterol LDL, LDL và triglyceride mà không ảnh hưởng đến sự tiến triển của cholestasis. Sử dụng atorvastatin dài hạn cũng dẫn đến giảm LDL và mức tổng cholesterol tương tự. Giảm cholesterol tương tự và mức cholesterol LDL được thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin, 20 mg mỗi ngày. Mặc dù bước đầu được coi là phương pháp điều trị đầy hứa hẹn cho PBC, các thử nghiệm gần đây không cho thấy tác dụng của statin trong giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh. Các nghiên cứu cũng cho thấy rằng ezetimibe là an toàn ở bệnh nhân với PBC. Do đó, nên xem xét statin và ezetimibe ở những bệnh nhân bị PBC có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

## **V.Xơ gan**

Mặc dù xơ gan trước đây được cho là để bảo vệ chống lại bệnh xơ vữa động mạch, nghiên cứu trong những năm gần đây đã chứng minh rằng sự phổ biến của động mạch vành ở bệnh nhân xơ gan có thể cao hơn trong dân số chung. Nguy cơ bệnh Tim mạch thay đổi tùy theo nguyên nhân của bệnh gan và là cao nhất trong xơ gan do rượu, HCV và NASH; trong NASH, rủi ro được trung gian bởi các đồng yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch hoặc do sự hiện diện nhiễm mỡ và kháng insulin. Nguy cơ xơ vữa động mạch là cao nhất trong xơ gan NASH. Gan nhiễm mỡ, tuy nhiên, không mang một nguy cơ tăng tổng thể của bệnh xơ vữa động mạch. Statin là an toàn và có thể được sử dụng ở bệnh nhân Child-Pugh class A xơ gan. Có rất ít hoặc không dữ liệu sẵn có liên quan đến sự an toàn và rủi ro của việc sử dụng statin ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Cập nhật Khuyến nghị năm 2014 của Hội đồng chuyên gia về Ghép gan để giải quyết sự an toàn của statin trong bệnh gan, cung cấp một số hướng dẫn và tư vấn về sử dụng statin ở những bệnh nhân bị xơ gan Child-Pugh loại B hoặc C.

Đánh giá tiên lượng nói chung bệnh gan của bệnh nhân xơ gan Child-Pugh loại B hoặc C gần như không chắc rằng sẽ có được các lợi ích tim mạch liên kết với liệu pháp hạ lipid. Ngoài ra, suy gan từ trung bình đến nặng có thể dẫn đến giảm chuyển hóa thuốc và do đó nồng độ thuốc cao trong huyết thanh bất



thường (mặc dù tăng nguy cơ nhiễm độc gan chưa được chứng minh). Ngoài các tác dụng hạ lipid, statin liên quan đến việc giảm áp lực TM cửa và có thể giảm nguy cơ mất bù ở bệnh nhân HBV hoặc HCV xơ gan. Tuy nhiên, dữ liệu vẫn còn (Tháng 8 năm 2018 Cập nhật thực hành lâm sàng AGA 1193 ) phát triển và sử dụng statin để giảm áp lực TM cửa là không phải là tiêu chuẩn chăm sóc. Do đó, statin không nên được sử dụng để điều trị tăng huyết áp Cửa.

## **VI.Rối loạn lipid sau ghép**

Rối loạn mỡ máu thường gặp sau ghép gan, xảy ra đến 62% người nhận cấy ghép. Rối loạn lipid máu sau ghép được thấy nhiều nhất ở bệnh nhân trước ghép có béo phì hoặc đái tháo đường nhưng có thể phát triển trong trường hợp không có những điều kiện comorbid này. Tăng cân sau ghép và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm các chất ức chế calcineurin và cơ chế mục tiêu của chất ức chế rapamycin sirolimus, cũng tăng nguy cơ rối loạn lipid máu sau ghép. Các thuốc hạ lipid, cụ thể là statin, an toàn trong dân số sau ghép và nên được sử dụng khi cần thiết để điều trị rối loạn lipid máu. Các chất ức chế Calcineurin và một số statin được chuyển hóa bởi cytochrome P-450 3A4, và sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ đi kèm sử dụng statin . Pravastatin và fluvastatin không chuyển hóa bằng cytochrome P-450 3A4 và khi được sử dụng với cyclosporin, có thể không làm tăng nguy cơ bệnh cơ kèm statin.

## **VII.Kết luận**

Các Thuốc hạ lipid là an toàn và hiệu quả trong giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở các cá nhân với bệnh gan còn bù. Một số tác nhân giảm lipid có thể giúp ích ở giai đoạn điều trị sơ phát hoặc thứ phát trong một số các loại bệnh gan cụ thể. Tương tác với các thuốc khác nên được cân nhắc khi lựa chọn các loại thuốc hạ lipid đặc biệt. Chỉ ở bệnh nhân với xơ gan mất bù và ở những người có DILI báo cáo rõ , những loại thuốc hạ lipid này không nên được sử dụng.