

NGHIÊN CỨU RỐI LOẠN VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG LIPID MÁU TRÊN BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Võ Tam¹, Nguyễn Thị Thùy Linh², Nguyễn Thị Lộc², Nguyễn Thanh Minh³

(1) Trường Đại Học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

(3) Bệnh Viện quận 2, thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát tỷ lệ rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan, hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu và tác dụng phụ của Atorvastatin sau 1 tháng, 2 tháng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 43 bệnh nhân đã được ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 06/2012 đến tháng 08/2015. Và 26 bệnh nhân rối loạn lipid máu có chỉ định điều trị Atorvastatin dựa theo khuyến cáo của NCEC. Nghiên cứu theo phương pháp cắt ngang kết hợp tiến cứu có can thiệp điều trị. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn lipid máu mới xuất hiện sau ghép thận chiếm 97,7%. Với tăng chủ yếu là Triglycerid 79,1% và Cholesterol 65,1%. Tỷ lệ rối loạn lipid máu cần điều trị theo khuyến cáo của NCEC là 60,5%. Cả phác đồ ức chế miễn dịch 1 (Neoral+ Cellcept+Prednisolon) và phác đồ ức chế miễn dịch 2 (Prograf+ Cellcept+Prednisolon) đều có sự khác biệt về lipid máu trước và sau ghép 1 tháng ($p<0,05$). Không có sự khác biệt về chỉ số lipid máu và tỷ lệ rối loạn lipid máu giữa 2 phác đồ. Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị với Atorvastatin có sự giảm đáng kể TC, LDL-C, TG so với trước điều trị ($p<0,05$). Tỷ lệ tăng men gan 7,8% và tăng men CK 3,9% sau 2 tháng điều trị với Atorvastatin. Không có tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, da, thần kinh và cơ trên lâm sàng. **Kết luận:** Rối loạn Lipid máu gặp với tỷ lệ cao sau ghép thận và chưa thấy có sự khác biệt về phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch gây nên rối loạn này. Điều trị bằng Atorvastatin 10 mg/ngày có tác dụng rõ nét các rối loạn Lipid máu trên bệnh nhân sau ghép thận.

Từ khóa: ghép thận, ức chế miễn dịch, rối loạn lipid máu.

Abstract

STUDY THE DYSLIPIDEMIA AND THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PATIENT AFTER

RENAL TRANSPLANTATION AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Võ Tam¹, Nguyễn Thị Thùy Linh², Nguyễn Thị Lộc², Nguyễn Thanh Minh²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

(3) 2 District Hospital, Ho Chi Minh city

Abstract

Objectives: To assess the proportion of dyslipidemia and related factors after kidney transplantation, and to assess the efficacy and side effects of atorvastatin in hyperlipidemia after renal transplantation. **Materials and Methods:** 43 patients received kidney transplantation at Hue central Hospital from 06/2013-08/2015. And 26 hyperlipidemia renal transplant recipients was administered with atorvastatin 10mg/day for a period of 2 months base on guideline treatment of NCEC 1991 (National Cholesterol Education Council). A Cross-sectional and prospective study. **Results:** new-onset dyslipidemia incidence after renal transplantation was 97.7%. Dyslipidemia treatment base on recommend NCEC was 60.5%. The regimen 1 (Neoral+ Cellcept+Prednisolon) and 2 (Prograf+ Cellcept+Prednisolon) have similar effect on change serum lipid before and after transplantation 1 month ($p<0.05$). On average, serum total cholesterol and serum LDL cholesterol and triglyceride significantly decreased after atorvastatin therapy ($p<0.05$). Whereas, serum HDL cholesterol also decreased. Renal function, creatinin clearance, transamina, creatinin phosphokinase, CRP, fasting glucose, urine protein without significant changes

- Địa chỉ liên hệ: Võ Tam, email: votamdhy@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2015.6.9

- Ngày nhận bài: 23/11/2015 * Ngày đồng ý đăng: 25/12/2015 * Ngày xuất bản: 12/01/2016

during the period on atorvastatin. Adverse effects were reported in three cases (2 case increase transamin and 1 case increase creatin phosphokinase). But there was no evidence of myopathy, including myalgia. All events were mild and treatment did not need to be discontinued in any of the case. Elevated transamina and CK spontaneous resolution, even the Atorvastatin is continued. **Conclusion:** Dyslipidemia met with high rates after transplant and showed no difference in the regimens using immunosuppressive drugs cause this disorder. Treatment with atorvastatin 10 mg/day had remarkable effect of dyslipidemia in patients after renal transplantation.

Key words: renal transplantation, immunosuppressive drugs, dyslipidemia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp tốt nhất cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. Bởi nó cải thiện rõ rệt về hiệu quả và nâng cao chất lượng cuộc sống. Kết quả từ các nghiên cứu đã cho thấy bệnh nhân ghép thận có tuổi thọ dài hơn, tỷ lệ sống cao hơn so với bệnh nhân được lọc máu. Tiến bộ trong thuốc chống thải ghép đã làm tăng tỷ lệ thành công và thời gian sống cho thận ghép. Tuy nhiên các thuốc này phải sử dụng suốt đời và gây ra các biến chứng như béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, tăng huyết áp.... Tăng lipid máu là một rối loạn khá thường gặp, làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch, rối loạn chức năng thận ghép và tiến triển xơ hóa của cầu thận, suy thận mạn [8], [10], [11], [12], [14]. Tại Việt Nam, số bệnh nhân được ghép thận trong nước ngày càng tăng. Vì vậy theo dõi các biến chứng nói chung cũng như rối loạn lipid nói riêng sau ghép là cần thiết. Không chỉ nâng cao chất lượng điều trị, giảm các nguy cơ về tim mạch mà còn duy trì được đời sống và chức năng cho thận ghép. Từ thực tế nói trên chúng tôi tiến hành đề tài: “**Nghiên cứu hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu trên bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Trung Ương Huế**” với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát tỷ lệ rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân sau ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế.

2. Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của Atorvastatin và tác dụng phụ của thuốc.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

- Gồm 43 bệnh nhân đã được ghép thận tại khoa Nội thận-Cơ Xương Khớp Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian từ tháng 06/2013 đến tháng 08/2015 (mục tiêu 1)

- Gồm 26 bệnh nhân có rối loạn lipid máu sau ghép 1 tháng có chỉ định điều trị với Atorvastatin (mục tiêu 2).

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Những bệnh nhân được chẩn đoán suy thận

mạn giai đoạn cuối và được ghép thận Không giới hạn tuổi, giới, nghề nghiệp, dân tộc, địa dư.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân bỏ trị trong thời gian nghiên cứu.
- Bệnh nhân có rối loạn lipid máu trước khi ghép mà chưa điều chỉnh.
- Bệnh nhân không đồng ý hợp tác trong quá trình nghiên cứu.
- Những bệnh nhân có chống chỉ định với Atorvastatin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu theo phương pháp cắt ngang (mục tiêu 1), kết hợp tiến cứu có can thiệp điều trị (mục tiêu 2).

- Thuốc ức chế miễn dịch sau ghép: Chỉ định sử dụng tùy thuộc vào sự hòa hợp giữa cho và nhận thận của từng bệnh nhân theo các hướng dẫn, khuyến cáo về ghép thận.

+ Phác đồ 1: Neoral+ Cellcept+Prednisolon (có 33 bệnh nhân)

+ Phác đồ 2: Prograf+ Cellcept+Prednisolon (có 10 bệnh nhân).

- Chỉ định điều trị rối loạn lipid máu theo Hội đồng giáo dục Cholesterol quốc gia (NCEC-National cholesterol Education Council).

Bảng 1.1. Hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu theo NCEC năm 1991[7]

Thông số	Mục tiêu
Cholesterol TP	< 5,2 mmol/l : tối ưu 5,2 – 6 mmol/l ** > 6 mmol/l *
LDL-C	< 3,4 mmol/l (<2,6 mmol/l ***): tối ưu 3,4 – 4,1 mmol/l ** > 4,1 mmol/l *

Trong đó: thuốc điều trị rối loạn lipid máu dùng khi :

* nếu sau 3 tháng chế độ ăn nhưng thất bại + bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ về tim mạch.

** nếu có 1 hoặc 2 yếu tố nguy cơ (tăng huyết áp, đái tháo đường, tiền sử gia đình bệnh lý tim mạch, nam >55 tuổi, nữ > 65 tuổi).

*** nếu có tiền sử bệnh tim mạch (ví dụ như mới can thiệp mạch trong thời gian gần đây).

- Đánh giá có đáp ứng với điều trị Atorvastatin sau 1 tháng và 2 tháng khi nồng độ lipid huyết thanh như sau:

Bảng 1.2. Chỉ tiêu đáp ứng sau điều trị rối loạn lipid máu

Bilan lipid máu	Đáp ứng điều trị
Cholesterol –TP	< 5,2 mmol/l
Triglycerid	< 2,3 mmol/l
LDL-C	< 3,4 mmol/l
HDL-C	> 0,9 mmol/l

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Về tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	n	%
< 30 tuổi	13	30,2
30 – 40 tuổi	10	23,3
40 – 50 tuổi	11	25,6
≥ 50 tuổi	9	20,9
Tổng cộng	43	100,0
Trung bình	38,93 ± 11,93	

Tuổi nhỏ nhất: 19 tuổi. Tuổi lớn nhất: 62 tuổi. Độ tuổi trung bình là 38,93± 11,93.

3.2. Rối loạn lipid máu sau ghép

3.2.1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu sau ghép

Bảng 3.2. Tỷ lệ rối loạn lipid máu nhóm nghiên cứu sau ghép thận 1 tháng

Chỉ số	Sau ghép $\bar{X} \pm \text{Đ}$	Rối loạn		
		Trị số	N (/43)	%
Cholesterol TP (TC)	5,77±1,17	>5,2	28	65,1
Triglyceride	3,31±1,19	>2,3	34	79,1
HDL-C	1,50±0,43	<0,9	2	4,7
LDL	3,04±1,16	>3,4	18	41,9
Có rối loạn	42			97,7

Sau ghép thận tỷ lệ có rối loạn lipid máu chiếm 97,7%, trong đó chủ yếu là tăng triglyceride (79,1%) và cholesterol-TP (65,1%).

3.2.2. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và thuốc ức chế miễn dịch sử dụng sau ghép

Bảng 3.3. Rối loạn Lipid ở nhóm bệnh nhân sử dụng Phác đồ 1 (Neoral+ Cellcept+Prednisolon)

Thời gian	Trước ghép $\bar{X} \pm \text{Đ}$ n = 33	Sau ghép $\bar{X} \pm \text{Đ}$ n = 33	p
Lipid máu			
Cholesterol TP	4,29±0,47	5,83±1,19	<0,0001
Triglyceride	2,01±0,56	3,50±1,18	<0,0001
HDL-Cholesterol	1,29±0,39	1,52±0,43	<0,05
LDL-Cholesterol	1,95±0,58	3,07±1,15	<0,0001

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) giữa tăng TC, TG, LDL và giảm HDL-C trước ghép và sau ghép 1 tháng với phác đồ ức chế miễn dịch 1

Bảng 3.4. Rối loạn Lipid ở nhóm bệnh nhân sử dụng Phác đồ 2 (Prograf+ Cellcept+Prednisolon).

Thời gian	Trước ghép	Sau ghép	
Lipid máu	$\bar{X} \pm \text{Đ}$ n =10	$\bar{X} \pm \text{Đ}$ n =10	P
Cholesterol TP	4,04±0,57	5,58±1,15	<0,01
Triglyceride	2,03±0,65	2,65±1,01	>0,05
HDL-Cholesterol	1,15±0,27	1,43±0,43	>0,05
LDL-Cholesterol	1,94±0,62	2,95±1,23	<0,05

Có sự tăng của TC, LDL-C sau ghép thận so với trước ghép với phác đồ ức chế miễn dịch 2. Và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ HDL-C, TG không có sự khác biệt giữa trước ghép với sau ghép 1 tháng

Bảng 3.5. So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu của 2 phác đồ điều trị UCMD được sử dụng

Phác đồ điều trị Rối loạn lipid máu	Phác đồ 1 (n = 33)		Phác đồ 2 (n = 10)		P
	n	%	n	%	
Tăng cholesterol TP	22	66,7	6	60,0	> 0,05
Tăng triglyceride	27	81,8	7	70,0	> 0,05
Giảm HDL-Cholesterol	0	0,0	2	20,2	>0,05
Tăng LDL-Cholesterol	14	42,4	4	40,0	> 0,05
Có rối loạn lipid máu	32	97,0	10	100,0	> 0,05

Không có sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về tỷ lệ rối loạn Lipid máu của 2 phác đồ thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng trên bệnh nhân sau ghép thận .

3.3. Hiệu quả điều trị rối loạn Lipid máu của Atorvastatin và tác dụng phụ

3.3.1. Chỉ định điều trị rối loạn lipid máu sau ghép thận

Bảng 3.6. Chỉ định điều trị rối loạn lipid máu sau ghép thận

Chỉ định	n (/43)	%
Cholesterol TP 5,2 – 6 mmol/ l + Có yếu tố nguy cơ	8	18,6
Cholesterol TP > 6 mmol/l	18	41,9
LDL-C 3,4 – 4,1 mmol/l + Có yếu tố nguy cơ	8	18,6
LDL-C > 4,1 mmol/l	8	18,6
Tổng cộng	26	60,5

Trong 43 trường hợp ghép thận, 42 trường hợp rối loạn lipid máu sau 1 tháng, trong số đó, có 26 trường hợp có chỉ định điều trị Atorvastatin, chiếm tỷ lệ 60,5%.

3.3.2. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu với Atorvastatin

Bảng 3.7. Nồng độ trung bình lipid máu trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị (n=26) $\bar{X} \pm \text{Đ}$	Sau điều trị 4 tuần (n=26) $\bar{X} \pm \text{Đ}$	p	Sau điều trị 8 tuần (n=26) $\bar{X} \pm \text{Đ}$	p
TC	6,47±0,89	5,36±1,02	<0,001	4,81±0,91	<0,0001
TG	3,18±1,32	3,47±1,72	>0,05	2,19±1,23	<0,05
HDL-C	1,64±0,45	1,41±0,42	>0,05	1,34±0,58	<0,05
LDL-C	3,68±0,89	2,76±1,06	<0,01	2,67±0,90	<0,001

Sau điều trị với Atorvastatin 4 tuần có sự giảm đáng kể của TC, LDL-C với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Sau 8 tuần có sự giảm của TC, TG, HDL-C và LDL-C với sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.8. Kết quả về tỷ lệ rối loạn Lipid máu sau điều trị Atorvastatin

Thời điểm	Sau ghép 1 tháng (a)	Điều trị Atorvastatin					p		
Rối loạn Lipid máu	n	Sau 1 tháng (b)		Sau 2 tháng (c)		(a) & (b) (%)	(b) & (c)	(c) & (a)	
		%	n	%	n	%			
Tăng TC	26	100	13	50,0	9	34,6	<0,001	>0,05	<0,0001
Tăng TG	18	69,2	20	76,9	10	38,5	>0,05	>0,05	>0,05
Giảm HDL-C	1	3,8	2	7,7	3	11,5	>0,05	>0,05	>0,05
Tăng LDL-C	16	61,5	8	30,8	4	15,4	>0,05	>0,05	<0,01
Rối loạn lipid máu	26	100,0	22	84,6	14	53,8	>0,05	<0,05	<0,001

Sau điều trị Atorvastatin 4 tuần và 8 tuần có sự giảm đáng kể tỷ lệ rối loạn của TC, LDL-C và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Tỷ lệ rối loạn HDL-C, TG có xu hướng giảm hơn so với trước điều trị. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê

3.3.3. Tác dụng phụ của thuốc Atorvastatin

Bảng 3.9. Nồng độ trung bình một số chỉ số máu trước và sau điều trị Atorvastatin 4 tuần và 8 tuần

Thời gian	Trước điều trị	Sau điều trị 4 tuần	p	Sau điều trị 8 tuần	p
Chỉ số	$\bar{X} \pm \text{Đ}$ (n=26)	$\bar{X} \pm \text{Đ}$ (n=26)		$\bar{X} \pm \text{Đ}$ (n=26)	
Ure máu (mmol/l)	7,17±1,44	6,84±1,99	>0,05	6,00±1,53	<0,05
Creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$)	102,23±23,23	105,58±22,66	>0,05	102,38±20,75	>0,05
Mức lọc cầu thận (ml/phút)	66,06±12,42	63,49±11,06	>0,05	66,15±11,94	>0,05
Glucose máu (mmol/l)	5,04±0,96	5,18±0,85	>0,05	5,01±0,98	>0,05
CRP (mg/dl)	1,34±2,78	1,73±3,37	>0,05	2,75±5,08	>0,05
SGOT (U/L)	23,31±5,78	26,00±9,65	>0,05	26,42±12,35	>0,05
SGPT (U/L)	24,58±12,18	22,65±9,89	>0,05	25,88±17,08	>0,05
Protein niệu	Âm tính	Âm tính	>0,05	Âm tính	>0,05

Sau điều trị atorvastatin 4 tuần và 8 tuần các chỉ số hóa sinh creatinin, mức lọc cầu thận, CRP, SGOT, SGPT, glucose máu và protein niệu không có sự khác biệt so với trước điều trị ($p>0,05$).

Bảng 3.10. Tác dụng phụ của thuốc Atorvastatin

Thời gian	Sau điều trị 1 tháng		Sau điều trị 2 tháng	
Tác dụng phụ	(n=26)	%	(n=26)	%
Trên đường tiêu hóa	0	0	0	0
Trên thần kinh	0	0	0	0
Trên cơ	0	0	0	0
Trên da	0	0	0	0
Tăng SGOT	1	3,9	2	7,7
Tăng SGPT	1	3,9	2	7,7
Tăng men CK	1	3,9	1	3,9
Tổng cộng	2	7,8	3	11,5

Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị với atorvastatin có 2 trường hợp tăng men gan (so với giới hạn trên) chiếm tỷ lệ 7,8% và 1 trường hợp tăng men CK chiếm tỷ lệ 3,9%. Không có trường hợp nào có tác dụng phụ trên da, đường tiêu hóa, thần kinh, và cơ khi thăm khám lâm sàng.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về tỷ lệ rối loạn lipid máu sau ghép thận

Tỷ lệ rối loạn lipid máu mới khởi phát sau ghép 1 tháng là 97,7%, với **tăng chủ yếu TC** (65,1%) và TG (79,1%). Nồng độ trung bình của TC, TG, LDL-C sau ghép **tăng rõ rệt so với trước ghép** ($p<0,05$). Tương tự giảm HDL-C cũng vậy ($p<0,01$). Theo nghiên cứu của Phan Ngọc Toán tỷ lệ rối loạn lipid máu sau ghép chiếm 85,4%, với tăng chủ yếu là TC (52,1%) và TG (79,2%). Còn tăng LDL-C chiếm tỷ lệ 25% và giảm HDL-C 8,3% [2]. Tỷ lệ rối loạn CT sau ghép 6 tháng trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa là 41,5%, còn TG, LDL-C, HDL-C cùng lần lượt là 31,7%, 19,5% và 19,5% [1]. Theo Faissal tỷ lệ rối loạn lipid máu sau ghép thận chiếm 47% thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi [17]. Có thể giải thích điều này do trong nghiên cứu của Faissal bao gồm cả trẻ em tuổi từ 11-15, hơn nữa phác đồ ức chế miễn dịch sử dụng là prednisolon + azathioprine + cyclosporin. Cho tới thời điểm hiện nay chưa có tài liệu nào nói về tác dụng gây rối loạn lipid máu của Azathioprine [2], [6], [16]. Mặt khác liều lượng thuốc ức chế miễn dịch sử dụng trong mỗi phác đồ cũng khác nhau điều này dẫn tới mức độ rối loạn lipid máu khác nhau. Theo Gabriel M. Danovitch tỷ lệ rối loạn lipid máu sau ghép chiếm tỷ lệ 80-90% [6]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như các nghiên cứu trong và ngoài nước về rối loạn lipid máu sau ghép thận tuy nhiên tỷ lệ rối loạn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn có thể giải thích điều này do sự khác nhau trong liều ức chế miễn dịch, độ tuổi, nguồn thận cho, BMI và vòng bụng và cỡ mẫu, thời gian nghiên cứu.

4.2. Về mối liên quan giữa rối loạn lipid máu với phác đồ thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng sau ghép

Theo kết quả có được ở bảng 3.3, 3.4 và 3.5, cả 2 phác đồ ức chế miễn dịch 1 và 2 đều có sự khác biệt về nồng độ lipid máu trước với sau ghép 1 tháng ($p<0,05$). Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 phác đồ.

Theo nghiên cứu Moham mand Ghnaimat khi

nghiên cứu rối loạn lipid máu ở 2 nhóm: nhóm 1 gồm 40 bệnh nhân điều trị Tacrolimus (Prograf) và nhóm 2 gồm 40 bệnh nhân điều trị CsA (Neoral) trong thời gian 27 tháng cho thấy có sự khác biệt về tăng TC, LDL-C, HLD-C trước với sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch ở mỗi nhóm ($p<0,05$). Nồng độ lipid huyết thanh cao hơn ở nhóm điều trị CsA tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [12]. Theo Domingo Del Castillo và cộng sự, tăng TC, TG thường gặp trong phác đồ cyclosporin A hơn là tacrolimus. Chuyển đổi cyclosporine sang tacrolimus thường kết hợp với sự giảm LDL-C, TG, apolipoprotein B [4]. Theo nghiên cứu của Takeshi Fujita cyclosporine A làm tăng đáng kể TC, TG và LDL-C hơn là Tacrolimus mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [19] điều này cũng giống như trong nghiên cứu của Xue Wenrui [21]. Trong nghiên cứu của Josef Zadrazil khi chuyển phác đồ thuốc ức chế miễn dịch từ cyclosporin sang tacrolimus thì nồng độ trung bình của TC, TG, LDL-C có xu hướng giảm hơn so với phác đồ điều trị bằng cyclosporine [6], [12], [13]. Điều này cũng giống như trong nghiên cứu của M Roy First trên 2 nhóm bệnh nhân ($n=303$ với nhóm điều trị tacrolimus, và $n=145$ với nhóm điều trị cyclosporine) trong thời gian 5 năm cho thấy rằng TC, TG, LDL-C ở nhóm điều trị tacrolimus thì thấp hơn nhóm cyclosporin A, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [5].

4.3. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu với Atorvastatin

Sau điều trị 2 tháng với Atorvastatin có sự giảm đáng kể của TC, TG, LDL-C so với trước điều trị ($p<0,05$). Tuy nhiên HDL-C cũng giảm so với trước điều trị. Có thể giải thích điều này do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ và thời gian nghiên cứu ngắn nên đánh giá HDL-C còn thiếu chính xác. Mặt khác Statin cơ chế tác động chính là giảm TC và LDL-C. Nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với Vanessa Perez trên 54 bệnh nhân sau ghép thận về hiệu quả của Atorvastatin sau 12 tuần điều trị cho thấy sự giảm nồng độ trung bình TC, LDL-C, TG với $p<0,05$. Tương tự như nghiên cứu của Rafael Romero [15], nghiên cứu của R. Castro [3].

4.4. Tác dụng phụ của Atorvastatin

Trong 26 trường hợp điều trị statin thì có hai trường hợp tăng nhẹ men gan chiếm 7,8% và 1 trường hợp tăng men CK chiếm 3,9% sau 8 tuần

điều trị, không có trường hợp nào có tác dụng phụ trên da, đường tiêu hóa, thần kinh trên lâm sàng. Hai trường hợp tăng men gan của chúng tôi có giá trị SGOT là 40 U/L, còn SGPT lần lượt là 71U/L và 76 U/L. Men gan chỉ tăng nhẹ, thoáng qua và giá trị này đều trở về bình thường trong những tháng tiếp theo mặc dù vẫn tiếp tục dùng thuốc. Còn tăng CK chỉ có một trường hợp với giá trị 306 U/L sau 1 tháng điều trị và 307 U/L sau điều trị 2 tháng. Lâm sàng không có biểu hiện đau cơ tự nhiên cũng như khi thăm khám. Mặt khác nồng độ huyết thanh của ure, creatinin, CRP, mức lọc cầu thận, protein niệu sau điều trị 4 tuần và 8 tuần không có sự thay đổi so với trước điều trị.

Theo nghiên cứu của Hallvard Holdaas trên 2102 bệnh nhân ghép thận điều trị fluvastatin theo dõi trong thời gian 5-6 năm cho thấy không làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, bệnh lý ác tính, tác dụng phụ về cơ so với giả dược [9]. Theo nghiên cứu của Vanessa Perez trên 54 bệnh nhân điều trị atorvastatin trong thời gian 12 tuần cho thấy statin không làm giảm các thông số viêm, tác động chống viêm của statin phụ thuộc vào liều và thời gian sử dụng [20]. Cũng theo nghiên cứu của Rafael Romero, trên 10 bệnh nhân ghép thận trong thời gian 3 tháng cho thấy rằng tác dụng phụ xảy ra ở 3 trường hợp liên quan đến dạ dày ruột nhưng triệu chứng này nhẹ và nhất thời còn nồng độ creatinin, men gan, men cơ không bị ảnh hưởng. Statin nhìn chung dung nạp khá tốt và không có trường hợp nào bị viêm cơ hay là globin cơ niệu kịch phát được báo cáo [15]. Cũng theo nghiên cứu của Shirali C.A cũng cho thấy rằng statin không có tác dụng phụ lên chức năng thận hoặc tương tác thuốc, lợi ích của statin trên bệnh nhân ghép thận không những kiểm soát rối loạn lipid máu mà còn làm giảm protein niệu, giảm CRP, giảm xơ hóa tổ chức kẽ của thận [18]. Cũng theo nghiên cứu của R. Castro trên 43 bệnh nhân sau ghép thận với chức năng thận ổn định. Trong đó 25 bệnh nhân được điều trị với Simvastatin 10mg/ngày, và 18 bệnh nhân điều trị với dầu cá trong thời gian 3 tháng cho thấy rằng cả 2 nhóm đều không có tác dụng phụ nào trên đường tiêu hóa, cơ, da, hệ thống hô hấp. Bên cạnh đó cũng không có trường hợp nào tăng men gan, men CK nằm trong giới hạn bình thường [3]. Cũng trong nghiên cứu của

Giovanni F M Strippoli và cộng sự trên 30144 bệnh nhân bị bệnh thận mạn (gồm cả bệnh nhân trước lọc máu, lọc máu, ghép thận) điều trị với statin cho thấy rằng không có sự thay đổi về độ thanh thải creatinin, protein niệu cũng như không có sự gia tăng đáng kể về tác dụng phụ tăng men gan, men cơ so với nhóm không điều trị. Trong nghiên cứu này cũng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về nguy cơ phải ngưng điều trị Statin do tác dụng phụ của thuốc so với nhóm không điều trị [7]. Theo Riella L.V tác dụng phụ tăng men gan có thể xảy ra ở khoảng 1-3% trường hợp và tác dụng phụ này có thể hết một cách tự phát trong khoảng 70% trường hợp thậm chí Statin vẫn tiếp tục được sử dụng. Tác dụng phụ rối loạn chức năng gan nghiêm trọng hiếm khi xảy ra. Tác dụng phụ về cơ như đau cơ hoặc yếu cơ, tăng men CK, globin cơ niệu kịch phát chỉ chiếm tỷ lệ lần lượt là 1-3%, 0,1% và 0,005%. Nguy cơ tác dụng phụ về cơ thường gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi và mức lọc cầu thận <30ml/phút [16].

5. KẾT LUẬN

- Rối loạn Lipid máu gặp với tỷ lệ cao sau ghép thận và chưa thấy có sự khác biệt về phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch gây nên rối loạn này:

+Tỷ lệ rối loạn lipid máu mới xuất hiện sau ghép thận chiếm 97,7%. Với tăng chủ yếu là Triglycerid 79,1% và Cholesterol 65,1%.

+Tỷ lệ rối loạn lipid máu cần điều trị theo khuyến cáo của NCEC là 60,5%. Cả phác đồ ức chế miễn dịch 1 (Neoral+ Cellcept+Prednisolon) và phác đồ ức chế miễn dịch 2 (Prograf+ Cellcept+Prednisolon) đều có sự khác biệt về lipid máu trước và sau ghép 1 tháng ($p<0,05$). Nhưng không có sự khác biệt về chỉ số lipid máu và tỷ lệ rối loạn lipid máu giữa 2 phác đồ.

- Điều trị bằng Atorvastatin 10 mg/ngày có tác dụng rõ nét các rối loạn Lipid máu trên bệnh nhân sau ghép thận: Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị với Atorvastatin có sự giảm đáng kể TC, LDL-C, TG so với trước điều trị ($p<0,05$).

- Tác dụng phụ sau 2 tháng điều trị với Atorvastatin không nhiều: Tỷ lệ tăng men gan 7,8% và tăng men CK 3,9%. Không có tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, da, thần kinh và cơ trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoa, Phạm Ngọc Thiện, Hà Phan Hải An (2009), “Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ Lipid huyết thanh và liệu pháp ức chế miễn dịch bệnh nhân sau ghép thận”, *Tạp chí nghiên cứu Y Học* số 64, tr. 28-34
2. Phan Ngọc Toán (2012), “*Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối điều trị sau ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế*”, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y-Dược Huế, tr. 1-35
3. Castro R., Queiros J. et al (1997), “Therapy of post-renal transplantation hyperlipidaemia: comparative study with simvastatin and fish oil”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, pp. 2140-2143.
4. Domingo D.C., Josep M.C., Joan M.D. et al (2004), “The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation”, *Nephrol Dialysis Transplantation*, pp. 67-71.
5. First M.R. (2004), “Improving long-term renal transplant outcomes with tacrolimus: speculation and evidence”, *Nephrology Dialysis Transplant*, 19, pp. 7-22
6. Gabriel M. Danovitch (2009), “Immunosuppressive agents in current clinical use”, *Handbook of kidney Transplantation*, fifth Edition, pp. 423-428.
7. Gionanni F.M., David W.J. et al (2008), “Effects of statin in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials”, *British Medical journal*, pp. 1-14.
8. Grant R.A., Paul J.R. et al (2014), “Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010”, *British Medical Journal open*, pp. 1-10.
9. Holdaas H., Fellstrom B. et al (2005), “Clinical practice guidelines for managing dyslipidias in kidney transplant patient: Lessons to be learnt from the assessment of lescol in renal transplantation trial (ALERT)”, *American journal of transplantation*, pp. 1574-1575.
10. Kheradand A., Shahbazian H. (2005), “The Role of Pretransplant Smoking on Allograft Survival in Kidney Recipient”, *Urology Journal*, pp. 36-39.
11. Markell M.S., Armenti V. (1994), “Hyperlipidemia and Glucose Intolerance in the Post- Renal Transplant Patient”, *Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 37-44.
12. Mohammad G., Wafa N. et al (2006), “The effect of immunosuppressive agent on lipid profile of post renal transplant patient”, *Journal of research in Medical Science*, pp. 10-13.
13. Pavel H., Josef Zadrazil et al (2009), “Improvement of cardiovascular risk factors and cosmetic side effects in kidney transplant recipients after conversion to tacrolimus”, *Biomedical paper medicine faculty university palacky Olomouc Czech Repudbic*, pp. 67-74.
14. Pillans Peter (2006), “Immunosuppressants – mechanisms of action and monitoring”, *Astrallian Prescriber*, pp.99-101.
15. Rafael Romero, Jesus Calvino et al (2000), “Short-term effect of atorvastatin in hypercholesterolaemic renal-transplant patient unresponsive to other statin”, *Nephrology Dialysis Transplantaion*, pp. 1446-1449.
16. Riella L.V., Gabardi S., Chandraker A. (2012), “Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation”, *American Journal of transplantation*, pp. 1975-82.
17. Shaheen A.M. Faissal, Nawal Basri, Zaher Mohammed et al (2005), “Experience of Renal Transplantation at the King Fahd Hospital Jeddah, Saudi Arabia”, *Saudi Journal of Kidney Disease Transplantation*, pp. 562-572.
18. Shirali C.A. and Margaret J. Bia (2008), “Management of cardiovascular disease in renal transplant recipient”, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 491-504.
19. Takeshi Fujita, Ikuyo Narita, Michiko Shimada et al (2013), “Dyslipiddemia after kidney transplantation; A study at Hirosaki University hospital”, *Hirosaki Medecin Jounalys*, pp. 134-137.
20. Vanessa P., Maribel N.M. et all (2011), “Proteomic approach to the study of statin pleiotropy in kidney transplant patients”, *Pharmacology*, pp. 161–168.
21. Xue W.R., Zhang Q., Xu Y. et al (2014), “Meta analysis effects of tacrolimus and cyclosporine treatment on metabolic syndrome and cardiovascular rish factor after renal transplantation”, *Chinese Medical Journal*, pp. 2376-2381.