

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Nguyễn Thu Trang¹✉, Hà Phan Hải An^{1,2}, Nguyễn Thế Cường¹, Phan Thị Minh Thúy¹

¹Bệnh viện Việt Đức

²Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rối loạn (RL) lipid máu có thể gây biến chứng tim mạch và xơ vữa động mạch, làm giảm thời gian sống của bệnh nhân ghép thận. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) có thể tác động lên các chỉ số lipid máu. Mục tiêu: Xác định tỷ lệ RL lipid máu và tìm hiểu ảnh hưởng của thuốc UCMD lên lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, phối hợp hồi cứu và tiến cứu, trên 400 bệnh nhân sau ghép thận ổn định, hai giới, 18 tuổi trở lên, được theo dõi tại khoa Thận - Lọc máu bệnh viện Việt Đức từ 1/2021 đến 12/2021. Các bệnh nhân ghép tạng phối hợp, đã suy thận ghép bị loại khỏi phân tích. Ghi nhận 4 thông số Lipid gồm Cholesterol toàn phần (TC), Triglycerid (TG), cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng cao (HDL - C), cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL - C) và các thông tin liên quan. Rối loạn lipid máu được xác định khi chỉ số lipid bất kỳ vượt ngưỡng tham chiếu hoặc bệnh nhân dùng thuốc hạ mỡ máu.

Kết quả: Tỷ lệ RL lipid máu bất kỳ là 84,0 %, tăng LDL - C 51,4%, tăng TG 49,0%, RL phối hợp 3 chỉ số 16,9% và cả 4 chỉ số 2,0%. Sử dụng ức chế calcineurin, ức chế protein đích của rapamycin làm tăng nguy cơ RL lipid máu. Cyclosporin làm tăng nguy cơ RL lipid máu hơn so với Tacrolimus. Chưa thấy ảnh hưởng của Mycophenolate, Azathioprine lên Lipid máu.

Kết luận: Rối loạn lipid máu rất thường gặp ở bệnh nhân sau ghép thận và bị ảnh hưởng của thuốc UCMD. Cần cá thể hóa thuốc UCMD cho bệnh nhân sau ghép thận.

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

ABSTRACT

A SURVEY ON DYSLIPIDEMIA IN KIDNEY RECIPIENTS

Nguyen Thu Trang¹✉, Ha Phan Hai An^{1,2}, Nguyen The Cuong¹, Phan Thi Minh Thuy¹

Ngày nhận bài:

01/6/2022

Chấp thuận đăng:

08/7/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Thu Trang

Email:

thutrangya20112017@gmail.com

SĐT: 03976523011

Background: Dyslipidemia can lead to cardiovascular complications and atherosclerosis, significantly reducing the survival of kidney transplant patients. The use of immunosuppressive drugs may affect blood lipid profile after kidney transplantation.

Objectives: To identify a proportion of kidney recipients presenting dyslipidemia and the impact of immunosuppressive drugs on their blood lipid profile.

Patients and Methods: A cross - sectional, combined retrospective and

prospective study conducted on 400 stable kidney recipients aged 18 years and older, both genders, followed up at the Department of Kidney Diseases and Dialysis, Viet Duc Hospital from 1/2021 to 12/2021. Patients who had combined organ transplantation, and graft failure were excluded from analysis. The values of lipid panel including Total Cholesterol (TC), Triglyceride (TG), High Density Lipoprotein - Cholesterol (HDL - C), Low Density Lipoprotein - Cholesterol (LDC - C) and related information have been collected. Dyslipidemia was defined as any lipid parameter felt outside the reference ranges or if the patient was on lipid - lowering medication.

Results: The proportion of patients presenting with dyslipidemia was 84,0%, with an increase in LDL - C was 51,4%, with an increase in TG was 49,0%, with combined abnormality of 3 lipid parameters was 16,9% and with abnormality of 4 parameters was 2,0%. The use of calcineurin inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors increased the risk of dyslipidemia. Cyclosporin (CsA) increased the risk of dyslipidemia more than Tacrolimus (Tac) did. The risk of Mycophenolate (MPA), azathioprine (AZA) in causing dyslipidemia was not found.

Conclusions: Dyslipidemia was very common in kidney recipients and was influenced by immunosuppressive drugs. Individualization of immunosuppressive drugs for long - term use in kidney recipients should be considered.

Keywords: Kidney Transplantation, Dyslipidemias, immunosuppressive drugs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận đến nay được coi là biện pháp điều trị thay thế thận tối ưu cho bệnh thận giai đoạn cuối vì cải thiện được chất lượng cuộc sống và làm giảm nguy cơ tử vong xuống một nửa so với bệnh nhân (BN) lọc máu chu kỳ [1, 2]. Sau ghép thận, BN phải sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) dài hạn như ức chế calcineurin (CNI), thuốc chống tăng sinh tế bào lympho và corticosteroid... và thường chịu nhiều biến chứng như nhiễm trùng, bệnh lý tim mạch, bệnh lý chuyển hóa trong đó có RL lipid máu [3]. Xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong (chiếm khoảng 30 - 50%) ở những BN này [4; 5]. Rối loạn lipid máu có liên quan đến biến chứng tim mạch và xơ vữa động mạch tạng ghép, làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân ghép thận [6]. Theo dõi chặt chẽ các chỉ số lipid máu có thể có ảnh hưởng tích cực lên biến cố tim mạch, giúp làm giảm tử vong cho BN ghép thận. Tại Việt Nam số lượng người được ghép thận ngày càng tăng, các nhà lâm sàng cần có một cái nhìn tổng quát hơn về những RL chuyển hóa trong đó có RL chuyển hóa lipid để can thiệp phù hợp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận” với mục tiêu: (1) Xác

định tỷ lệ rối loạn lipid máu ở các bệnh nhân sau ghép thận đang theo dõi tại bệnh viện Việt Đức. (2) Phân tích một số ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch sau ghép đến tình trạng rối loạn lipid máu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả BN sau ghép thận ổn định từ 18 tuổi trở lên, cả hai giới, đang theo dõi tại khoa Thận lọc máu bệnh viện Việt Đức năm 2021 được chọn vào nghiên cứu. Loại trừ các BN không đủ hồ sơ dữ liệu, ghép tạng phối hợp, không đồng ý tham gia nghiên cứu, suy thận ghép phải điều trị thay thế bằng phương pháp khác. Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiền cứu, thực hiện từ 1/2021 đến 12/2021. Cỡ mẫu xác định theo công thức ước tính 1 tỷ lệ, lấy $p = 0.6$ theo nghiên cứu của Badiou S 2009 [7]. $n = Z^2 \frac{1-\alpha}{2} P(1-p)/\Delta^2$. (chọn $\Delta = 0.05$, $Z(1-\alpha/2) = 1.96 = (1.96^2 \times 0.6 \times 0.4) : (0.05 \times 0.05) = 368,7$. Số liệu được trích xuất từ các hồ sơ bệnh án theo dõi BN ngoại trú định kỳ tại khoa, và thu thập qua phiếu khảo sát BN và/hoặc người nhà, dựa theo mẫu bệnh án thiết kế sẵn. Tiêu chuẩn xác định RL lipid máu theo tiêu chí của Hội đồng điều trị dành cho người lớn (ATP) - III của Chương trình Giáo dục Cholesterol Quốc gia (NCEP) nếu một trong

Khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận

những điều sau được tìm thấy: Cholesterol toàn phần (TC) > 200 mg/dL (5,18 mmol/L), Cholesterol trong lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL - C) > 100 mg/dL (2,59 mmol/L), Triglycerid (TG) > 150 mg/dL (1,7 mmol/L), hoặc cholesterol trong lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL - C) < 40 mg/dL (1,03 mmol/L), và/hoặc BN có chỉ số lipid máu trong giới hạn mục tiêu nhưng đang điều trị

bằng thuốc hạ mỡ máu [8]. Xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010 và SPSS 20 với sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Chúng tôi chọn được 400 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ vào nghiên cứu để phân tích. Kết quả nghiên cứu được trình bày trong các bảng dưới đây.

Bảng 1: Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi khi ghép thận:		
18 - 29 tuổi	95	23,75
30 - 49 tuổi	240	60,1
50 - 59 tuổi	58	14,5
≥ 60 tuổi	7	1,8
Giới: Nam	286	71,5
Nữ	114	28,5
Thời gian sau ghép thận (tính đến thời điểm nghiên cứu):		
≤ 1 năm sau ghép (12 tháng)	13	3,3
>1 năm sau ghép	387	96,7
Nguyên nhân gây suy thận:		
Bệnh lý cầu thận bao gồm cả bệnh thận IgA (viêm cầu thận + hội chứng thận hư + bệnh thận IgA+ Lupus)	151	37,7
Bệnh thận đái tháo đường	11	2,8
Bệnh mạch thận/Tăng huyết áp	6	1,5
Bệnh lý tiết niệu (sỏi + hẹp niệu quản + ú nước thận do chít hẹp + viêm thận bể thận mạn)	10	2,5
Thận đa nang	11	2,7
Các nguyên nhân khác (nhiễm độc thai nghén + viêm thận kẽ + Amyloid)	9	2,3
Không rõ nguyên nhân	202	50,5
Phác đồ ức chế miễn dịch duy trì (UCMD) đang dùng:		
• Phác đồ 2 thuốc: (n = 28)	28	7,0
TAC + MMF/MPA	20	71,4
TAC + mTORi	0	0
CsA + MMF/MPA	8	28,6
CsA + mTORi	0	0
TAC + AZA	0	0
• Phác đồ 3 thuốc: (n = 372)	372	93,0
CS + TAC + MMF/MPA	311	83,6
CS + TAC + mTORi	9	2,4
CS + CsA + MMF/MPA	34	9,1
CS + CsA + mTORi	11	3,0
CS + TAC + AZA	7	1,9
CS + CsA + AZA	0	0

Chú thích: TAC: tacrolimus; MMF/MPA: Mycophenolate Mofeil/Mycophenolic acid; mTORi: thuốc ức chế protein đích rapamycin; CsA: Cyclosporin; AZA: Azathioprin; CS: corticosteroid.

Bệnh viện Trung ương Huế

Tuổi trung bình của BN nghiên cứu khi được ghép thận là $38,0 \pm 10,4$ tuổi (18 - 69 tuổi), nam giới chiếm ưu thế (286, 71,5%). Bệnh nhân chủ yếu thuộc độ tuổi 30 đến 49 tuổi (240; 60,1%), rất ít người 60 tuổi trở lên được ghép thận (7; 1,8%).

Tại thời điểm nghiên cứu, hầu hết BN (387; 96,7%) đã được theo dõi trên 12 tháng sau ghép. Bệnh cầu thận (cả nguyên phát và thứ phát) là nguyên nhân gây suy thận thường gặp nhất (151; 37,7%). Đặc biệt, có tới 202 BN (50,5%) không biết rõ nguyên nhân gây suy thận.

Hầu hết các BN nghiên cứu được điều trị duy trì bằng phác đồ ức chế miễn dịch 3 thuốc (372; 93,0%), trong đó Tacrolimus (Tac) là thuốc được thường được sử dụng nhất. Corticosteroid được duy trì ở mức liều thấp (2,5 - 5mg/ngày).

Bảng 2: Tỷ lệ RL một chỉ số lipid máu bất kỳ ở bệnh nhân nghiên cứu.

Loại rối loạn lipid máu	Cỡ mẫu	Tần số	Tỷ lệ %
Tăng TG máu ($> 1,7\text{mmol/L}$)	(n = 400)	196	49,0
Giảm HDL - C máu ($< 1,03\text{mmol/L}$)	(n = 392)	77	19,6
Tăng TC máu ($> 5,18\text{mmol/L}$)	(n = 400)	152	38,0
Tăng LDL - C máu ($> 2,59\text{mmol/L}$)	(n = 391)	201	51,4
BN dùng thuốc hạ lipid máu *	(n = 400)	5	1,3
Tỷ lệ chung	(n = 400)	336	84,0

Chú thích: TG: Triglycerid; LDL - C: cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL - C: cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng cao; TC: Cholesterol máu toàn phần.

*Cả 5 trường hợp bệnh nhân đều dùng hạ lipid máu nhóm statin: Lipitor/Crestor

Có tới 336 (84,0%) BN nghiên cứu có RL ít nhất 1 chỉ số Lipid máu. Tăng LDL - C là RL Lipid máu thường gặp nhất (201; 51,4%); tiếp đến là tăng TG máu (196; 49%), rồi đến tăng TC máu và giảm HDL - C máu (152; 38% và 77; 19,6%).

Bảng 3: Tình trạng RL lipid máu phối hợp ở bệnh nhân nghiên cứu

Loại rối loạn lipid máu	Cỡ mẫu	Tần số (n)	Tỷ lệ %
Tăng TG và tăng LDL - C	(n = 391)	91	23,3
Tăng TG và tăng Cholesterol	(n = 400)	66	16,5
Tăng LDL - C và tăng Cholesterol	(n = 391)	119	30,4
Tăng TG và giảm HDL - C	(n = 392)	48	12,2
Tăng LDL - C và giảm HDL - C	(n = 391)	18	4,6
Tăng Cholesterol và giảm HDL - C	(n = 392)	19	4,8
RL 3 chỉ số lipid máu TG, LDL - C, Cholesterol	(n = 391)	66	16,9
Rối loạn đồng thời cả 4 chỉ số lipid máu	(n = 391)	8	2,0

Tăng TC + tăng LDL - C là RL lipid máu phối hợp thường gặp nhất (119; 30,4%), tiếp đến là phối hợp tăng TG + LDL - C (91; 23,3%), TG + TC (66; 16,5%), tăng TG + giảm HDL - C (48; 12,2%), tăng TC + giảm HDL - C (19; 4,8%), và tăng LDL - C + giảm HDL - C (18; 4,6%). Đặc biệt bộ 3 rối loạn TG, LDL - C, TC cũng chiếm tới 16,5% và rối loạn đồng thời cả 4 chỉ số chiếm 2,0% số BN nghiên cứu.

Khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận

Bảng 4: Liên quan giữa các thuốc ức chế miễn dịch duy trì và tình trạng RL lipid máu ở bệnh nhân nghiên cứu

Thuốc	Nhóm không có RL lipid máu (n = 64)		Nhóm có RL lipid máu (n = 336)		p
	Tần số (n)	Tỷ lệ %	Tần số (n)	Tỷ lệ %	
Tacrolimus	63	98,4	284	84,5	0,003
Cyclosporin	1	1,6	52	15,5	0,003
Corticosteroid	63	98,4	309	92,0	0,064
Ức chế mTORi	0	0	20	6	0,055
Azathioprin	1	1,56	6	1,8	1
Mycophenolate Mofetil	63	98,4	310	92,3	0,099

Tỷ lệ BN sử dụng CsA ở phân nhóm có RL lipid máu cao hơn rõ rệt so với phân nhóm không sử dụng (15,5% so với 1,6%; p = 0,003), điều này không ghi nhận đối với Tac và các thuốc còn lại (corticosteroid, ức chế mTOR, AZA, Mycophenolate mofetil).

Bảng 5: Mối liên quan giữa một số thuốc ức chế miễn dịch và mô hình rối loạn lipid máu.

Thuốc ỨCMD duy trì (n)	Cholesterol HT (mmol/L)		Triglycerid HT (mmol/L)		LDL-C HT (mmol/L)		HDL-C HT (mmol/L)	
	n (%) có RL	p	n (%) có RL	p	n (%) có RL	p	n (%) có RL	p
Tacrolimus (347)	121 (34,9)	0,001	162 (46,7)	0,018	172 (49,6)	0,003	76 (21,9)	0,617
CsA (53)	31 (58,5)	0,001	34 (64,2)	0,018	38 (71,7)	0,003	10 (18,9)	0,617
Everolimus (20)	12 (60,0)	0,038	14 (70,0)	0,054	13 (65,0)	0,251	4 (20)	1
Corticosteroid (372)	140 (37,6)	0,583	178 (47,8)	0,093	194 (52,2)	0,610	81 (21,8)	0,627
Azathioprin (7)	3 (42,9)	1	5 (71,4)	0,276	2 (28,6)	0,264	4 (57,1)	0,041
Mycophenolate mofetil (373)	137 (36,7)	0,052	177 (47,5)	0,021	195 (52,3)	0,742	78 (20,9)	0,287

Bệnh nhân sử dụng CsA hoặc ức chế mTOR có tỷ lệ RL lipid máu cao hơn rõ rệt so với Tac, thường gặp là tăng TC, TG và LDL - C. Azathioprin, Mycophenolate Mofetil và Corticosteroid không ảnh hưởng nhiều đến tỷ lệ RL lipid máu của BN trong nghiên cứu này.

Bảng 6: Liên quan giữa nồng độ trung bình của các chỉ số lipid máu và thuốc ức chế miễn dịch duy trì.

Tình trạng sử dụng	Nồng độ trung bình Cholesterol (mmol/L)	Nồng độ trung bình TG (mmol/L)	Nồng độ trung bình HDL - C (mmol/L)	Nồng độ trung bình LDL - C (mmol/L)
Tac				
- Có:	5,654 ± 1,194	2,031 ± 1,419	1,306 ± 0,369	2,543 ± 0,740
- Không:	4,862 ± 1,106	2,620 ± 1,631	1,384 ± 0,401	3,022 ± 0,932
- p	0,000	0,006	0,160	0,000

Bệnh viện Trung ương Huế

Tình trạng sử dụng	Nồng độ trung bình Cholesterol (mmol/L)	Nồng độ trung bình TG (mmol/L)	Nồng độ trung bình HDL - C (mmol/L)	Nồng độ trung bình LDL - C (mmol/L)
CsA - Có - Không - p	5,654 ± 1,194 4,862 ± 1,106 0,000	2,620 ± 1,631 2,031 ± 1,419 0,006	1,384 ± 0,401 1,306 ± 0,369 0,160	3,022 ± 0,932 2,543 ± 0,740 0,000
Ức chế mTOR - Có - Không - p	5,830 ± 1,794 4,922 ± 1,121 0,001	2,763 ± 1,462 2,074 ± 1,454 0,040	1,309 ± 0,390 1,317 ± 0,374 0,920	3,050 ± 1,142 2,583 ± 0,755 0,009
MMF - Có - Không - P	4,927 ± 1,116 5,523 ± 1,763 0,011	2,075 ± 1,460 2,572 ± 1,418 0,088	1,320 ± 0,376 1,266 ± 0,359 0,477	2,588 ± 0,758 2,876 ± 1,067 0,070
CS - Có - Không - P	4,964 ± 1,163 5,011 ± 1,376 0,838	2,090 ± 1,457 2,361 ± 1,513 0,345	1,321 ± 0,374 1,264 ± 0,381 0,442	2,597 ± 0,761 2,734 ± 1,048 0,375
AZA - Có - Không - P	4,644 ± 1,434 4,973 ± 1,174 0,465	2,027 ± 1,218 2,110 ± 1,466 0,881	1,125 ± 0,183 1,320 ± 0,376 0,207	2,295 ± 0,466 2,612 ± 0,788 0,327

CsA và ức chế mTOR làm tăng rõ rệt nồng độ TC, TG và LDL - C trung bình. Chưa ghi nhận được ảnh hưởng của Tac. Azathioprin, Mycophenolate Mofetil và Corticosteroid không làm tăng nồng độ trung bình của các chỉ số lipid. Tất cả các thuốc nêu trên không gây ảnh hưởng đến nồng độ trung bình của HDL - C.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở các BN sau ghép thận trong nghiên cứu của chúng tôi là 84,0%, tương tự kết quả của nhóm tác giả Gonyea JE & CS [9]. Trong nghiên cứu này tăng LDL - C là rối loạn Lipid máu thường gặp nhất (201, 51,4%); tiếp đến là tăng TG máu (196, 49%). Tăng TC máu gặp ở 152 bệnh nhân (38,0%), và giảm HDL - C máu gặp ở 77 (19,6%). Kết quả tương tự như kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Badiou S [7], nhưng khác đôi chút so với kết quả nghiên cứu của tác giả Hosseini (tăng TG chiếm tỷ lệ cao nhất với 86.6%, giảm HDL - C 61,4%, tăng TC 58,9%, tăng LDL - C 33,4%) [10] và nghiên cứu của tác giả Hoitsma AJ (tăng TG là 69%, tăng LDL - C 68,2%, tăng TC 64% và giảm HDL - C là 46% ở nam và 52% ở nữ) [4]. Xét riêng từng chỉ số lipid, tỷ lệ BN có rối loạn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của các tác giả ngoài nước. Điều này có thể là do các tác giả

nêu trên chọn đối tượng nghiên cứu trong năm đầu sau ghép. Ngoài ra, sự khác biệt về chế độ ăn ở các khu vực khác nhau cũng có ảnh hưởng đáng kể đến tình trạng rối loạn lipid máu. Tuy nhiên có thể nhận thấy một điểm tương đồng là tỷ lệ RL lipid máu ghi nhận được luôn ở mức cao hơn đáng kể so với quần thể chung ở các quốc gia có nền kinh tế tương tự [11, 12].

Ở nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy 98,4% BN không có RL lipid máu có sử dụng Tac, tỷ lệ này cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm BN không có rối loạn (84,5%). Như vậy ảnh hưởng của Tac lên tình trạng lipid máu trong nghiên cứu này chưa thể hiện rõ như trong y văn hay các tài liệu hướng dẫn sử dụng sản phẩm. Ngược lại, tỷ lệ sử dụng CsA ở phân nhóm BN có RL lipid máu cao hơn rõ rệt so với phân nhóm BN không có rối loạn (15,5% > 1,6%). Đánh giá tỷ lệ rối loạn từng thành phần lipid chúng tôi nhận thấy những BN sử dụng CsA và

thuốc ức chế mTOR có tỷ lệ bị tăng TC cao hơn rõ rệt so với sử dụng Tac (tương ứng là 58,5%, 60,0%, 34,9%; $p < 0,05$), gợi ý việc sử dụng CsA, thuốc ức chế mTOR, đặc biệt là khi phối hợp CsA và ức chế mTOR, sẽ có nguy cơ gây RL lipid máu cao hơn so với sử dụng Tac. Cyclosporin được chuyển hóa qua hệ thống enzym cytochrom P450, ức chế không cạnh tranh với sterol 26 hydroxylase, làm giảm sự hình thành 26 hydroxycholesterol dẫn đến ngừng sản xuất acid mật là một trong các phương thức dị hóa cholesterol. Cyclosporine can thiệp vào sự gắn kết của LDL - C với thụ thể LDL dẫn đến sự suy giảm độ thanh thải LDL, gia tăng mức LDL - C [13]; làm tăng TG huyết thanh do ức chế hoạt động của lipoprotein lipase. Tacrolimus ít gây RL lipid máu hơn so với CsA, do làm giảm hoạt tính của lipoprotein lipase nhưng không ảnh hưởng đến lipase của gan và hoạt tính của protein vận chuyển cholesterol ester [14].

Despina N Perrea nghiên cứu các BN ghép thận được sử dụng phác đồ có CsA, MMF, corticosteroid và basiliximab (nhóm A) và phác đồ có Tac, MMF, corticosteroid và daclizumab (nhóm B). So với trước ghép, nhóm A (sử dụng CsA) có chỉ số TC trung bình và LDL - C trung bình tại thời điểm sau ghép 1 tháng tăng đáng kể (TC: $208,9 \pm 47,4 > 268,7 \pm 42,2$ mg / dl, $p = 0,004$; LDL - C: $118,4 \pm 49,9 > 198,7 \pm 40,7$ mg / dl, $p = 0,002$) trong khi nhóm B không có thay đổi đáng kể. Tác giả nhận thấy đối với những BN sau ghép có chức năng thận ổn định, liệu pháp CsA liên quan đến tăng TC và LDL - C. Tăng lipid máu ít thể hiện rõ ràng hơn ở những BN được sử dụng Tac [15]. Thử nghiệm lâm sàng SYMPHONY trên 958 bệnh nhân ghép thận được theo dõi tới 2 năm cũng ghi nhận tỷ lệ RL Lipid máu cao hơn ở nhóm điều trị bằng CsA (36%) so với nhóm dùng Tacrolimus (26%) [16].

Các thuốc ức chế mTOR (Sirolimus, Everolimus) là chất ức chế cạnh tranh của CYP27A1, ức chế sự phiên mã của gen thụ thể LDL trong tế bào gan, dẫn đến giảm độ thanh thải LDL, tăng cholesterol máu phụ thuộc liều [9]. Chúng làm tăng tổng hợp VLDL - C và giảm hoạt động của lipoprotein lipase, dẫn đến tăng TG huyết thanh. Trong nghiên cứu của G.A.Spinelli, 474 người ghép thận được chia thành các phân nhóm theo phác đồ có CsA hoặc Tac phối hợp với ức chế mTOR hoặc MMF. Mức độ thay đổi

của TC và TG tại thời điểm 12 tháng sau ghép ở phân nhóm BN dùng CSA phối hợp ức chế mTOR thể hiện rõ rệt hơn so với những BN dùng Tac phối hợp MMF. Nồng độ TC, TG ở BN sử dụng CSA và ức chế mTOR cao hơn, những BN dùng Tac tăng TC ít hơn nhưng tăng TG tương đương. Việc chuyển đổi từ CsA sang TAC có thể làm giảm mức LDL - C và TG nhưng không thay đổi mức HDL - C [17].

Kết quả của chúng tôi cho thấy chỉ số TC, TG và LDL - C ở những BN sử dụng CsA và ức chế mTOR đều cao hơn rõ rệt so với những BN không sử dụng các thuốc này trong phác đồ điều trị. Tacrolimus chỉ gây tăng TC ở nhóm BN này.

Chúng tôi chưa nhận thấy ảnh hưởng của MMF, AZA và corticosteroid lên các chỉ số lipid máu trong nghiên cứu này, tương tự như nhóm tác giả Arkma B & CS [18]. Ở giai đoạn này, liều corticosteroid được duy trì ở mức thấp, có lẽ điều này giúp hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc. Hơn nữa, tỷ lệ BN bị đái tháo đường trong nghiên cứu này rất thấp, cho phép sử dụng corticosteroid dễ dàng hơn.

Một số hạn chế của nghiên cứu: do cỡ mẫu khá lớn, việc thu thập đầy đủ thông tin vào thời điểm xảy ra dịch bệnh Covid-19 rất khó khăn. Nghiên cứu chưa thực hiện được phân tích sâu về các yếu tố khác có thể có liên quan đến rối loạn lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận. Nhóm nghiên cứu sẽ thu thập bổ sung thêm trong thời gian tới.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ rối loạn lipid máu bất kỳ ở bệnh nhân sau ghép thận rất cao và lên tới 84,0% ở 400 bệnh nhân nghiên cứu. Tất cả các chỉ số lipid máu đều có thể rối loạn, thường gặp nhất là tăng LDL - C (51,4%). Tăng TC và LDL - C là rối loạn hỗn hợp thường gặp nhất (30,4%). Nguy cơ bị rối loạn lipid máu khi sử dụng CsA và ức chế mTOR cao hơn so với Tac; chưa ghi nhận được nguy cơ này đối với MPA, AZA và corticosteroid liều duy trì. Kết quả nghiên cứu cho thấy cần đánh giá các nguy cơ khi sử dụng thuốc UCMD và cần cá thể hóa điều trị để giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson J, Elinder CG, and Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4(2): e004251

2. The Renal Association UK Renal Registry: 22nd Annual Report 2018; 04/08/2020; Available from: https://www.renalreg.org/wp-content/uploads/2020/07/22nd_UKRR_ANNUAL_REPORT_FULL.pdf
3. Santhi Voora, Deborah B. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *AJKD*. 2019; 73(6): 866-879
4. Hoitsma AJ, Hilbrands LB. Relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patients receiving tacrolimus or CsA immunosuppression. *Clin Transplant*. 2006; 20 (5), pp. 659-64.
5. Hart A, Smith JM, Skeans MA. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*, 18 Suppl 1:18-113. 10.1111 Hart A, Smith JM, Skeans MA. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2018; 18 Suppl 1:18-113. 10.1111.
6. Horace RW, Robert M, Shireman TI, Merhi B, Jacques P, Bostom AG. Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study. *NDT*. 2022; 37: 382-389.
7. Badiou S, Cristol JP, and Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2009; 9 (4): 305-311
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): 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) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.
9. Gonyea JE, Anderson CF. Weight Change and Serum Lipoproteins in Recipients of Renal Allografts. *Mayo Clin Proc*. 1992; 67: 653-657
10. Hosseini M, Rostami Z, and Einollahi B. Dyslipidemia After Kidney Transplantation and Correlation With CsA Level. *Nephrourol Mon* 2013; Jul 1; 5(3): 831-834
11. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli MM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of Sao Paulo. *Arg Bras Cardiol*. 2014; 103(6): 476-484
12. Xi Y, Niu L, Cao N. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factor among adults aged > 35 years in northern China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020; 20:1068
13. Agarwal A, Ramesh GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016; 6(1): 125-134
14. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*. 2009; 88 (1):62-68
15. Despina N Perrea, Konstantinos G Moulakakis. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40(2):521-7
16. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9: 1876-1885
17. Spinelli GA, Felipe CR. Lipid Profile Changes During the First Year After Kidney Transplantation: Risk Factors and Influence of the Immunosuppressive Drug Regimen. *Transplantation Proceedings* 2011; 43(10): 3730-3737.
18. Akman B, Uyar M. Lipid profile during azathioprine or mycophenolate mofetil combinations with cyclosporine and steroids. *Transplant Proc*. 2007; 39(1):135-7.