TỔNG HỢP NHỮNG CẬP NHẬT MỚI NHẤT VỀ QUẢN LÝ VIÊM TỤY CẤP DO TĂNG TRIGLYCERIDE TRONG 10 NĂM TRỞ LẠI ĐÂY

Link bài gốc: https://www.researchgate.net/publication/359760702_Management_of_hypertriglyceridemia-induced_pancreatitis_-A_review_of_updates_from_the_past_decade#:~:text=Hypertriglyceridemia%2Dinduced%20acute%2Dpancreatitis%20(,serum%20triglyceride%20(TG)%20levels.

Fateen Ata, Adeel Ahmad Khan, Zohaib Yousaf, Ammar Chapra

TỔNG QUAN

Viêm tụy cấp do tăng triglycride (Hypertriglyceridemia-induced acute-pancreatitis) là một trong những bệnh cảnh quan trọng của viêm tụy cấp (VTC). Điều trị bao gồm: điều trị chung cho VTC bằng cách cho đường tiêu hóa nghỉ ngơi, giảm đau và dự phòng thuyên tắc tĩnh mạch. Điều trị đặc hiệu cho HTG-AP tập trung vào việc giảm nồng độ triglyceride (TG) trong huyết thanh. Nhiều phương pháp đã được sử dụng trong điều trị như heparin, insulin, lọc huyết tương và lọc huyết tương sử dụng quả lọc kép (double filtration plasmapheresis - DFPP). Tuy nhiên, sự đáp ứng điều trị trên lâm sàng tương ứng với từng mức độ giảm của TG vẫn chưa được làm rõ. Bài tổng hợp này sẽ làm sáng tỏ những bằng chứng nổi bật hiện nay trong quản lý VTC do tăng TG. Liệu pháp insulin và lọc huyết tương vẫn là những lựa chọn điều trị phù hợp. Riêng DFPP được sử dụng trong điều trị cấp cứu hạ TG cho bệnh nhân viêm tụy cấp. Tuy nhiên, để trả lời cho câu hỏi mức độ giảm TG như thế nào mới đạt được đáp ứng trên lâm sàng thì vẫn phải chờ kết quả từ một nghiên cứu đoàn hệ với quy mô lớn hơn trong tương lai.

Từ khóa: tăng triglyceride máu, viêm tụy, triglyceride, viêm tụy cấp do tăng triglyceride

Viêm tụy cấp là một trong những bệnh tiêu hóa thường gặp nhất khiến bệnh nhân phải nhập viện. Đây là tình trạng cấp cứu nội khoa với nhiều yếu tố thúc đẩy khác nhau, thay đổi theo đặc điểm kinh tế xã hội và vị trí địa lý. Khoảng 0,2 triệu người ở Mỹ và 25 nghìn người ở Anh nhập viện vì viêm tụy cấp mỗi năm. Ở Bắc Mỹ, tần suất viêm tụy cấp đang có xu hướng tăng lên, nhưng tần suất này có vẻ ổn định hơn ở các nước Châu Á, còn các nước Châu Phi có vẻ đang giảm xuống. Chi phí chăm sóc y tế dù chỉ ước tính ở Mỹ thôi cũng đã lên đến khoảng 2,5 triệu mỗi năm. Mặc dù đã rất tích cực nghiên cứu và phát triển các kĩ thuật trong quản lý viêm tụy cấp nhưng tỷ lệ tử vong liên quan tới bệnh này chỉ giảm nhẹ (1.7/100,000 ở năm 1990 xuống còn 1,4/100,000 ở năm 2019), đồng thời sinh lý bệnh và điều trị của VTC do tăng TG - nguyên nhân gây viêm tụy cấp hiện đang chiếm tỉ lệ ngày càng nhiều hơn - vẫn chưa được làm rõ. Tần suất cụ thể của VTC do tăng TG vẫn chưa được xác định: nghiên cứu của tác giả Valdivielso và cộng sự vào năm 2014 công bố tỷ lệ này chiếm khoảng 1-10% các bệnh nhân viêm tụy cấp. Elzouki và cs thì báo cáo tỷ lệ khoảng 5,8% ở các bệnh nhân viêm tụy cấp, trong khi Olesen và cs phát hiện rằng tăng lipid máu chiếm 35% trong các nguyên nhân gây viêm tụy cấp. Sự mâu thuẫn này có thể là do chẩn đoán sai hoặc tần suất của VTC do tăng TG đang tăng lên rất nhanh. Thống kê ghi nhận tình trạng tăng triglyceride máu gặp ở khoảng 10-27% người trưởng thành với nhiều mức độ khác nhau. Điểm đáng lưu ý đối với VTC do tăng TG là tần suất mắc bệnh trên toàn cầu ngày càng tăng lên, là hậu quả do sự xuất hiện

ngày càng nhiều của hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường, đồng thời vẫn chưa có phương pháp điều trị rõ ràng theo y học chứng cứ cho bệnh cảnh này.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của VTC do tăng TG tương tự với những nguyên nhân khác nhưng nồng độ amylase lúc vào viện có thể bình thường và nên được diễn giải một cách cẩn thận do nhiệt lượng của huyết thanh giàu lipid có thể gây nhiễu kết quả. Vì vậy, amylase máu nên được xét nghiệm lại sau khi pha loãng mẫu thử.

YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA VTC do tăng TG

Nguy cơ mắc VTC do tăng TG sẽ tăng lên theo sự gia tăng của nồng độ TG, đặc biệt khi trên ngưỡng 500mg/dL (5,6 mmol/L). Nhìn chung, nguy cơ viêm tụy cấp tăng khoảng 4% với mỗi 100mg/dL (1,13mmol/) TG gia tăng. Nồng độ TG trên 500 mg/dL (5,6 mmol/L) thường gặp ở những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid nguyên phát hay do di truyền. Gần đây, Zhang và cs đã xác định được hai gen thường biểu hiện ở những bệnh nhân viêm tụy cấp và tăng triglyceride máu, cùng với bảy miRNA tham gia điều hòa quá trình viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp do tăng triglyceride thường xuất hiện ở những bệnh nhân có rối loạn lipid máu có sẵn, kết hợp với yếu tố thúc đẩy (ví dụ như đái tháo đường kiểm soát kém, nghiện rượu hoặc sử dụng các loại thuốc như estrogen, tamoxifen và corticosteroid)

Một trong những yếu tố chính của VTC do tăng TG có thể điều chỉnh được là uống rượu, ngày càng xuất hiện nhiều trong những năm gần đây. Rượu được chứng minh là yếu tố làm tăng sự bài tiết VLDL, có thể do kích thích quá trình tổng hợp VLDL kết hợp với sự tăng ly giải mô mỡ, dẫn tới làm tăng vận chuyển acid béo tự do từ gan.

SINH LÝ BỆNH

Mặc dù người ta đã phát hiện nồng độ chylomicron máu cao là yếu tố cần thiết để dẫn tới VTC do tăng TG, nhưng cơ chế bệnh sinh chính xác của bệnh vẫn chưa được hiểu rõ. Các giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất dựa trên các mô hình nghiên cứu trên động vật cho thấy tác hại của tình trạng tăng lipid máu lên tụy. Nghiên cứu của Chowdhury và đồng sự so sánh tác động của chế độ ăn giàu chất béo và chế độ ăn giàu carbohydrate lên chức năng ngoại tiết của tuyến tụy ở chuột. Các tế bào nang tụy trích xuất từ những con chuột có chế độ ăn giàu mỡ cho thấy có hiện tượng giảm chức năng ngoại tiết và mô bệnh học có sự đáp ứng viêm. Cơ chế của hiện tượng này được cho là do khi giải phóng các acid béo tự do dư thừa từ TG bởi lipase của tụy có thể gây tổn thương dẫn tới viêm tụy cấp. Các nghiên cứu hiện tại đã xác định vai trò các acid béo không bão hòa (UFA) trong quá trình viêm và gây tổn thương các tế bào của tụy. Độc tính của UFA lên tụy được giải thích qua nhiều cơ chế. UFA thường gắn với calci để được trung hòa, đó cũng là lý do tại sao hạ calci máu thỉnh thoảng xuất hiện trên bệnh nhân viêm tụy cấp. Các UFA còn lại chưa gắn với calci sẽ gây tổn thương tụy thông qua cơ chế chính là làm giảm ATP và kích thích dòng thác gây viêm nhờ sự hoạt hóa các yếu tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor – TNF – α), CXC ligand 1 (CXCL1) và CXCL2, kết quả là gây hoại tử tụy. Acid béo cũng trực tiếp gây tổn thương tế bào biểu mô, làm tăng đông máu và thoát mạch vào các tế bào tuyến tụy. Do đó, điều trị VTC do tăng TG cần phải phối hợp thêm những biện pháp làm giảm acid béo.

Tăng TG máu thường gặp ở phụ nữ mang thai do những thay đổi về mặt sinh lý. Những thay đổi này nhằm cung cấp môi trường dinh dưỡng thích hợp để nuôi dưỡng phôi thai. Do đó, nguy cơ

viêm tụy cấp ở nhóm đối tượng này chiếm tỷ lệ cao hơn so với dân số chung, khiến nó trở thành nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm tụy cấp ở phụ nữ mang thai (lên đến 47%). Trong nghiên cứu hồi cứu của Sheng và cộng sự, các tác giả ghi nhận được mối tương quan thuận giữa TG huyết thanh và tỷ lệ tử vong của mẹ và tử vong chu sinh.

QUẢN LÝ BỆNH

Nhìn chung việc quản lý VTC do tăng TG có thể chia thành 2 phần chính. Một là tập trung điều trị quá trình viêm tương tự như viêm tụy cấp do các nguyên nhân khác: bù dịch tích cực, để đường tiêu hóa nghỉ ngơi, giảm đau và phòng ngừa huyết khối. Khía cạnh còn lại là điều trị giảm TG, đây là phần chưa được hiểu rõ và còn nhiều tranh cãi. Nhiều phương pháp điều trị đã được thử nghiệm và cho các tỷ lệ thành công khác nhau. Các phương pháp này bao gồm: nhịn ăn, sử dụng heparin hoặc insulin, lọc máu bằng phương pháp hấp phụ (hemoperfusion), lọc máu bằng phương pháp siêu lọc (hemofltration) và chiết tách huyết tương.

Insulin và heparin được đưa vào điều trị từ năm 1999, cả hai đều tỏ ra hiệu quả trong việc giảm TG. Nghiên cứu đoàn hệ của He và cộng sự trên 66 bệnh nhân mắc VTC do tăng TG đã so sánh phương pháp lọc máu với sử dụng kết hợp insulin và heparin. Kết quả ghi nhận: so với nhóm lọc máu thì những đối tượng được điều trị bằng insulin và heparin (n=34) có tỷ lệ suy tạng kéo dài (persistent organ failure – POF) cải thiện đáng kể nhưng không có sự khác biệt về biến chứng giữa hai nhóm. Mặc dù insulin thường được dùng trong quản lý VTC do tăng TG nhưng heparin thì tương đối hạn chế. Lý do chính nằm ở tác dụng phụ của thuốc. Heparin gây ly giải các lipoprotein giàu TG nhờ men lipoprotein lipase (LPL) làm giải phóng ra các acid béo tự do gây độc. Điều này còn dẫn đến sự thiếu hụt enzyme LPL, hậu quả là các VLDL và chylomicron chiếm ưu thế hơn. Ngoài ra, xuất huyết cũng là một biến chứng phải đối mặt khi sử dụng heparin.

Nhiều nghiên cứu được tiến hành với mục đích đánh giá hiệu quả của lọc huyết tương trong giảm TG và điều trị VTC trong một thập kỷ gần đây. Lu và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 242 bệnh nhân VTC do tăng TG đã ghi nhận được mối liên quan giữa nồng độ cao của TG và tỷ lệ suy tạng kéo dài. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy sự liên quan giữa nồng độ TG ≥ 5,6 mmol/L sau 48h và tỷ lệ suy tạng kéo dài (OR 3,316 [1,256-8,755] p = 0,016). Các bệnh nhân được điều trị với insulin hoặc lọc huyết tương để giảm TG máu. Tuy nhiên nghiên cứu không tiến hành phân tích dưới nhóm để so sánh hiệu quả giữa hai phương pháp điều trị này, có lẽ do cỡ mẫu nhỏ nên làm hạn chế hiệu quả của kết quả phân tích.

Hiệu quả giảm TG của phương pháp lọc huyết tương cho kết quả đồng nhất trong nhiều nghiên cứu, tuy nhiên sự tương quan với kết cục lâm sàng của viêm tụy cấp lại có mâu thuẫn. Lọc huyết tương cho kết cục lâm sàng xấu hơn dù có giảm được TG. Bệnh nhân được lọc huyết tương có tỷ lệ mắc ARDS (30,4% so với 7,4%), tổn thương thận cấp (19,5% so với 2,2%) và nhiễm trùng huyết (2,17% so với 0,74%) cao hơn. Ngoài ra, những đối tượng được điều trị bằng phương pháp này phải nằm viện với thời gian lâu hơn (12,5 ngày so với 8 ngày) và chi phí điều trị cao hơn (41 so với 12,1 nhân dân tệ). Sự khác biệt này có thể do lọc huyết tương thường được thực hiện trên những ca VTC do tăng TG nặng còn những ca nhẹ thường được điều trị bảo tồn. Do đó hiệu quả và tính an toàn thực sự của phương pháp này cần được đánh giá thêm thông qua một nghiên cứu hồi cứu được tổ chức với quy mô lớn hơn. Nghiên

cứu PERFORM (một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, quan sát, đa trung tâm khảo sát 300 bệnh nhân VTC do tăng TG) đang được tiến hành, có thể sẽ giúp giải quyết những thắc mắc liên quan đến tính hiệu quả và an toàn của việc giảm TG và so sánh với các kết cục lâm sàng trên bệnh nhân VTC do tăng TG.

Phương pháp lọc huyết tương sử dụng quả lọc kép (double filtration plasmapheresis - DFPP) hiện tại rất được quan tâm nghiên cứu về vai trò của nó trong giảm TG và điều trị VTC. Do dữ liệu còn hạn chế và kết quả nghiên cứu còn nhiều mâu thuẫn nên phương pháp lọc huyết tương thường chỉ được khởi trị cho những bệnh nhân viêm tụy cấp nặng với điểm số APACHE lớn hơn hoặc bằng 8 hoặc khi điểm Mashall lớn hơn hoặc bằng 2 – thể hiện cho nguy cơ tử vong cao. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa có guideline cụ thể nào về việc chỉ định sử dụng DFPP. So với những phương pháp điều trị khác trong VTC do tăng TG máu, thì những bằng chứng hiện tại về việc sử dụng DFPP trong điều trị vẫn còn khan hiếm và không nhất quán. Ở phương pháp này, người ta sử dụng hai màng lọc, một cái dùng để lọc huyết tương ra khỏi máu, sau đó huyết tương tiếp tục được cho qua màng thứ 2 để lọc đi các phân tử có trọng lượng phân tử lớn. Mặc dù hiệu quả giảm TG máu không bằng phương pháp lọc huyết tương truyền thống nhưng nó có thể được ưu tiên hơn do dễ sử dụng và có thể ít gây tác dụng phụ hơn. Chang và cộng sự đã nghiên cứu 25 bệnh nhân VTC do tăng TG máu điều trị với DFPP. Các tác giả ghi nhận khi điều trị với DFPP thì tỷ lệ tái phát cải thiện và thời gian nhập viện cũng rút ngắn hơn. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nhỏ nên làm hạn chế "tính đại diện" và hiệu quả của nghiên cứu. Ở một nghiên cứu gần đây tiến hành trên 249 bệnh nhân VTC do tăng TG máu của Lu và đồng sự, bằng phương pháp phân tích so sánh điểm xu hướng (Propensity Score Matching) ghi nhận nồng độ TG giảm đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng DFPP so với không sử dụng DFPP. Tuy nhiên nghiên cứu này lại không chỉ ra được mối tương quan của hiệu quả giảm TG với kết cục lâm sàng. Có thể là do cỡ mẫu bị thu hẹp quá nhiều bằng phương pháp phân tích so khớp điểm xu hướng (xuống còn 100 bệnh nhân, mỗi nhóm gồm 50 bệnh nhân). Do đó, cần thực hiện 1 nghiên cứu đoàn hệ lớn hơn để phân tích được tác động của DFPP trong điều trị VTC do tăng TG máu về tỷ lệ lui bệnh, tỷ lệ tái phát và những kết cục lâm sàng khác. Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm (ELEFANT) đang được tiến hành, vì vậy có thể mong chờ một câu trả lời chính xác và đầy đủ hơn trong tương lai. Mặc dù đã có một vài nghiên cứu thể hiện nhiều kết quả khác nhau về hiệu quả của giảm TG lên diễn tiến của tình trạng VTC nhưng hiện vẫn còn nhiều tranh cãi, do đó cần phải có những nghiên cứu xa hơn để giải quyết. Nghiên cứu PERFORM đang được tiến hành với mục đích đánh giá những tác động của việc làm giảm TG lên tình trạng suy tạng ở các bệnh nhân VTC do tăng TG máu, từ đó có thể giúp bổ sung thêm vào các guideline hiện hành.

Với những thông tin ít ỏi hiện có trong vấn đề quản lý bệnh VTC do tăng TG máu, chúng tôi xin đề xuất một quy trình chuẩn để quản lý bệnh (Bảng 1). Những khuyến cáo được nêu ra dựa trên các phác đồ ở nhiều bệnh viện trên khắp thế giới

Bảng 1: Quy trình đề xuất về quản lý viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu

Quản lý viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu						
Điều trị ban đầu	Bù dịch tích cực, cho đường tiêu hóa nghỉ ngơi, giảm đau và dự phòng huyết khối					
Lọc huyết tương	Cân nhắc trong trường hợp viêm tụy cấp nặng (điểm APACHE II >8 hoặc Marshall >2)					
Insulin	Mắc đái tháo đường	Khởi đầu insulin đường tĩnh mạch liều 0,05-0,3 đơn vị/kg/h	Tiếp tục sử dụng insulin tiêm dưới da tác dụng kéo dài đang dùng	Ngưng thuốc viên điều trị đái tháo đường	Theo dõi đường huyết mỗi giờ (tùy trường hợp)	Chỉnh liều insulin tĩnh mạch để đạt mục tiêu đường huyết: 150-200mg/dL (8,3 – 11,1 mmol/L)
	Không mắc đái tháo đường	Cân nhắc sử dụng liều insulin IV khởi đầu thấp hơn: 0,03 đơn vị/kg/h kèm theo theo dõi đường huyết mỗi giờ (tùy trường hợp), chỉnh liều để đạt được mục tiêu 150-200 mg/dL (8,3 – 11,1 mmol/L)				
Dịch truyền tĩnh mạch	Nếu đường huyết bất kỳ ban đầu > 200 mg/dL (11,1mmol/L)	Khi đường huyết đạt mức < 200mg/dL (11,1 mmol/L)	Nếu đường huyết bất kỳ < 150 mg/dL (8,3 mmol/L)			
	NaCl 0,45% hoặc 0,9% tùy theo nồng độ natri huyết thanh	Thêm Dextrose 5% vào NaCl (0,45% hoặc 0,9%)	Tăng tốc độ truyền hoặc chuyển sang Dextrose 10% trong NaCl			
Kali	Theo dõi kali máu mỗi 6h và bổ sung bằng đường tĩnh mạch để duy trì kali máu trong khoảng 4-5 mmol/L					
Theo dõi	1. TG huyết thanh phải được kiểm tra mỗi 12h 2. Nếu TG huyết thanh < 20% giá trị ban đầu, cân nhắc tăng liều insulin truyền lên 0,1 đơn vị/kg/h 3. Ngưng insulin truyền khi TG huyết thanh < 500mg/dL (5,6 mmol/L) 4. Khởi đầu điều trị rối loạn lipid máu bằng các phương pháp dùng thuốc/ không dùng thuốc trước khi xuất viện					

KẾT LUẬN

Quản lý VTC do tăng TG máu vẫn còn nhiều điều chưa được thống nhất dù đã có những nỗ lực để nhằm ra phương pháp điều trị bệnh tốt nhất. Các kết quả nghiên cứu hiện có còn nhiều hạn chế do bị giới hạn bởi bản chất là các nghiên cứu hồi cứu, cỡ mẫu nhỏ (do bệnh còn hiếm gặp). Liệu pháp insulin và lọc huyết tương hiện đang được chọn lựa trong điều trị giảm TG. Tuy nhiên, với câu hỏi mức độ giảm TG như thế nào mới đạt được đáp ứng trên lâm sàng thì vẫn phải chờ câu trả lời ở một nghiên cứu đoàn hệ với quy mô lớn hơn trong tương lai. Những phương pháp quản lý hiện tại nên tập trung vào: bù đủ dịch, giảm đau hiệu quả, để đường tiêu hóa nghỉ ngơi kết hợp với cho ăn lại sớm một cách thích hợp. Lưu ý cần điều trị để hạ TG máu sớm với insulin hoặc bằng phương pháp lọc huyết tương tùy theo điều kiện cụ thể.