

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN TRỌNG HÀO

**NGHIÊN CỨU RỐI LOẠN LIPID MÁU  
Ở BỆNH NHÂN VẢY NÉN VÀ HIỆU QUẢ  
ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CỦA SIMVASTATIN  
TRÊN BỆNH VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2016**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN TRỌNG HÀO

**NGHIÊN CỨU RỐI LOẠN LIPID MÁU  
Ở BỆNH NHÂN VẢY NÉN VÀ HIỆU QUẢ  
ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CỦA SIMVASTATIN  
TRÊN BỆNH VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG**

Chuyên ngành : Da liễu

Mã số : 62720152

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

1. GS.TS. Trần Hậu Khang
2. PGS.TS. Nguyễn Tất Thắng

**HÀ NỘI - 2016**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới:

- Đảng ủy, Ban Giám Hiệu và phòng Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội
- Bộ môn Da liễu trường Đại học Y Hà Nội
- Bệnh viện Da liễu Trung ương
- Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh
- Tất cả những bệnh nhân tham gia nghiên cứu này

Đặc biệt với lòng kính trọng và biết ơn vô cùng sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn chân thành tới: **GS. TS. TRẦN HẬU KHANG** - người thầy đầu tiên hướng dẫn tôi theo học Nghiên cứu sinh đồng thời trực tiếp hướng dẫn và tận tâm dạy dỗ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin trân trọng và gửi lời cảm ơn chân thành tới: **PGS. TS. NGUYỄN TẮT THẮNG** - người thầy trực tiếp hướng dẫn, hết lòng giúp đỡ, chỉ bảo và động viên tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn đến:

PGS. TS. Phạm Văn Hiến, PGS. TS. Trần Lan Anh, PGS. TS. Đặng Văn Em, PGS. TS. Nguyễn Văn Thường, PGS. TS. Nguyễn Hữu Sáu, PGS. TS. Phạm Thị Lan, PGS. TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương - những thầy cô đã tận tình giúp đỡ, đóng góp, hướng dẫn cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong chuyên ngành Da liễu và Dược lý, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh nơi tôi đang công tác, bạn bè và đồng nghiệp chuyên ngành Da liễu đã luôn động viên, hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

*Hà Nội, ngày 14 tháng 8 năm 2015*

**Nguyễn Trọng Hòa**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của:
  - GS.TS Trần Hậu Khang
  - PGS.TS Nguyễn Tất Thắng
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 14 tháng 8 năm 2015*

**Tác giả**

**Nguyễn Trọng Hòa**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

|         |  |   |
|---------|--|---|
| AJC     | : American Journal of Cardiology         | Tạp chí Tim mạch Hoa Kỳ                   |
| APCs    | : Antigen-presenting cells               | Tế bào trình diện kháng nguyên            |
| Apo     | : Apolipoprotein                         |   |
| ASCVD   | : Atherosclerotic Cardiovascular Disease | Bệnh tim mạch do xơ vữa                   |
| ATP III | : Adult Treatment Panel III              |   |
| BB-UVB  | : Broadband Ultraviolet B                | Tia UVB phổ rộng                          |
| BMI     | : Body mass index                        | Chỉ số khối cơ thể                        |
| BSA     | : Body surface area                      | Chỉ số diện tích bề mặt cơ thể            |
| BV      | : Bệnh viện                              |   |
| CK      | : Creatin Kinase                         |   |
| CsA     | : Cyclosporine A                         |   |
| DLQI    | : Dermatology Life Quality Index         | Chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh da   |
| ĐLC     | : Độ lệch chuẩn                          |   |
| EMA     | : European Medicines Agency              | Cơ quan quản lý thuốc châu Âu             |
| DNA     | : Deoxyribonucleic Acid                  |   |
| FAE     | : Fumaric acid ester                     |   |
| FDA     | : Food and Drug Administration           | Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ |
| GPx     | : Glutathione Peroxidase                 |   |
| HA      | : Huyết áp                               |   |
| HDL-C   | : High-density lipoprotein cholesterol   |   |
| HLA     | : Human Leucocyte Antigen                | Kháng nguyên bạch cầu ở người             |
| HMG-CoA | : 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A  |   |

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| hsCRP         | : high-sensitivity C-Reactive Protein      | Protein phản ứng C độ nhạy cao                |
| ICAM          | : Intercellular adhesion molecule          | Phân tử kết dính gian bào                     |
| IDL           | : Intermediate-density Lipoprotein         |   |
| IFN- $\gamma$ | : Interferon- $\gamma$                     |   |
| IGA           | : Investigator's Global Assessment         | Đánh giá tổng thể của nghiên cứu viên         |
| IL            | : Interleukin                              |   |
| LDL-C         | : Low-density lipoprotein cholesterol      |   |
| LFA-1         | : Lymphocyte function-associated antigen 1 |   |
| MDA           | : malondialdehyde                          |   |
| MHC           | : Major histocompatibility complex         | Phức hợp phù hợp mô chính yếu                 |
| MS            | : Multiple sclerosis                       | Bệnh đa xơ hoá                                |
| MTX           | : Methotrexate                             |   |
| NB-UVB        | : Narrowband Ultraviolet B                 | Tia UVB dải hẹp                               |
| NCEP          | : National Cholesterol Education Program   | Chương trình quốc gia giáo dục về cholesterol |
| NSAIDs        | : Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs      | Thuốc kháng viêm không steroid                |
| PASI          | : Psoriasis Area and Severity Index        | Chỉ số độ nặng của vảy nến                    |
| PDI           | : Psoriasis of Disability Index            | Chỉ số khuyết tật do vảy nến                  |
| PON-1         | : Paraoxonase-1                            |   |
| PUVA          | : Psoralen + Ultraviolet A                 |   |
| RA            | : Rheumatoid arthritis                     | Bệnh viêm khớp dạng thấp                      |
| SF-36         | : Short Form-36                            |   |
| SGOT          | : Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase  |   |
| SGPT          | : Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase      |   |

|               |   |                        |
|---------------|---|------------------------|
| SLE           | : Systemic lupus erythematosus                | Bệnh lupus đỏ hệ thống |
| SOD           | : Superoxide Dismutase                        |                        |
| TAO           | : Total Antioxidant Activity                  |                        |
| TB            | : Trung bình                                  |                        |
| TG            | : Triglyceride                                |                        |
| TNF- $\alpha$ | : Tumor necrosis factor- $\alpha$             |                        |
| TP            | : Toàn phần                                   |                        |
| VAP-1         | : Vascular Adhesion Protein-1                 |                        |
| VLDL-C        | : Very-low-density lipoprotein<br>cholesterol |                        |

# MỤC LỤC

**LỜI CAM ƠN**

**LỜI CAM ĐOAN**

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

**MỤC LỤC**

**DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU ĐỒ, HÌNH**

|  |    |
|--|----|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....  | 1  |
| <b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....                                  | 3  |
| 1.1. Tổng quan về vảy nến.....   | 3  |
| 1.1.1. Lịch sử bệnh vảy nến.....   | 3  |
| 1.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ học.....                                    | 3  |
| 1.1.3. Sinh bệnh học .....   | 4  |
| 1.1.4. Đặc điểm lâm sàng.....  | 8  |
| 1.1.5. Hình ảnh mô học trong vảy nến.....                                  | 11 |
| 1.1.6. Xét nghiệm trong bệnh vảy nến.....                                  | 12 |
| 1.1.7. Đánh giá mức độ nặng của vảy nến.....                               | 12 |
| 1.1.8. Chẩn đoán vảy nến.....  | 16 |
| 1.1.9. Điều trị vảy nến.....   | 17 |
| 1.2. Vảy nến và lipid máu .....  | 24 |
| 1.2.1. Sơ lược về các thành phần lipid máu.....                            | 24 |
| 1.2.2. Rối loạn lipid máu.....   | 26 |
| 1.2.3. Một số nghiên cứu về nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến ..... | 27 |
| 1.3. Vai trò của nhóm statin trong da liễu .....                           | 34 |
| 1.3.1. Đại cương về nhóm statin .....                                      | 34 |
| 1.3.2. Ứng dụng statin trong da liễu.....                                  | 38 |
| 1.3.3. Một số nghiên cứu sử dụng statin trong điều trị vảy nến.....        | 39 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....           | 41 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                      | 41 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán.....                                     | 41 |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân .....                               | 41 |
| 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ .....                                     | 42 |
| 2.2. Vật liệu nghiên cứu.....  | 43 |
| 2.3. Phương pháp nghiên cứu .....                                    | 43 |
| 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu.....                            | 43 |
| 2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....                            | 44 |
| 2.3.3. Điều trị và theo dõi điều trị trong thử nghiệm lâm sàng.....  | 48 |
| 2.3. Xử lý số liệu.....  | 51 |
| 2.4. Vấn đề y đức .....  | 51 |
| 2.5. Một số hạn chế của đề tài .....                                 | 51 |
| <b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....                            | 52 |
| 3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến ..... | 52 |
| 3.1.1. Một số yếu tố liên quan.....                                  | 52 |
| 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....  | 59 |
| 3.2. Rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến.....                  | 64 |
| 3.2.1. Một số đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu .....             | 64 |
| 3.2.2. Kết quả lipid máu của nhóm vẩy nến.....                       | 65 |
| 3.2.3. So sánh kết quả lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu.....         | 68 |
| 3.3. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin.....                   | 70 |
| 3.3.1. Một số đặc điểm chung của 2 nhóm điều trị .....               | 70 |
| 3.3.2. Kết quả điều trị theo PASI.....                               | 71 |
| 3.3.3. Kết quả điều trị theo IGA.....                                | 76 |
| 3.3.4. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị .....               | 77 |

|   |            |
|---|------------|
| 3.3.5. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu ban đầu và tỷ lệ PASI-75 sau 8 tuần điều trị ..... | 79         |
| 3.3.6. Khảo sát tác dụng phụ của simvastatin và Daivobet® .....                                 | 80         |
| <b>Chương 4: BÀN LUẬN</b> .....   | <b>81</b>  |
| 4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến .....                            | 81         |
| 4.1.1. Một số yếu tố liên quan.....   | 81         |
| 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....   | 89         |
| 4.2. Rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến.....   | 92         |
| 4.2.1. Kết quả lipid máu của nhóm vẩy nến.....  | 93         |
| 4.2.2. So sánh kết quả lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu.....                                    | 96         |
| 4.3. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin.....  | 105        |
| 4.3.1. Đáp ứng lâm sàng.....  | 106        |
| 4.3.2. Chỉ số lipid máu trước và sau điều trị .....   | 112        |
| 4.3.3. Tác dụng phụ .....   | 114        |
| <b>KẾT LUẬN</b> .....   | <b>116</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ</b> .....  | <b>118</b> |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>                                 |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>   |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |            |

## DANH MỤC BẢNG

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1.  | Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp vảy nến .....                      | 10 |
| Bảng 1.2.  | Đo diện tích vùng da bệnh (BSA) bằng quy luật số 9.....           | 13 |
| Bảng 1.3.  | Chỉ số PASI .....   | 13 |
| Bảng 1.4.  | Chỉ số IGA 2011 .....   | 16 |
| Bảng 1.5.  | Các thuốc sinh học điều trị vảy nến hiện có trên thị trường ..... | 24 |
| Bảng 1.6.  | Phân loại các mức độ rối loạn lipid máu theo ATP III .....        | 26 |
| Bảng 1.7.  | Một số nghiên cứu về rối loạn lipid máu liên quan đến vảy nến     | 29 |
| Bảng 1.8.  | Tính chất dược lý các thuốc nhóm statin.....                      | 35 |
| Bảng 1.9.  | Các bệnh da viêm có thể đáp ứng với statin .....                  | 39 |
| Bảng 2.1.  | Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI.....                     | 46 |
| Bảng 2.2.  | Các chỉ số theo dõi giữa 2 nhóm điều trị.....                     | 50 |
| Bảng 3.1.  | Phân bố theo nhóm tuổi.....                                       | 52 |
| Bảng 3.2.  | Phân bố theo giới tính.....                                       | 52 |
| Bảng 3.3.  | Phân bố theo nghề nghiệp .....                                    | 53 |
| Bảng 3.4.  | Phân bố theo trình độ học vấn .....                               | 53 |
| Bảng 3.5.  | Phân bố theo hoạt động thể lực .....                              | 54 |
| Bảng 3.6.  | Phân bố theo tình trạng hút thuốc lá.....                         | 54 |
| Bảng 3.7.  | Phân bố theo tình trạng uống rượu bia.....                        | 56 |
| Bảng 3.8.  | Phân bố theo BMI.....   | 56 |
| Bảng 3.9.  | Phân bố theo tiền sử gia đình vảy nến.....                        | 57 |
| Bảng 3.10. | Phân bố theo thời gian bệnh .....                                 | 57 |
| Bảng 3.11. | Phân bố theo các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn .....    | 58 |
| Bảng 3.12. | Phân bố theo điều trị trước đây .....                             | 58 |
| Bảng 3.13. | Phân bố theo các thể lâm sàng.....                                | 59 |
| Bảng 3.14. | Cách phân bố tổn thương.....                                      | 60 |
| Bảng 3.15. | Phân bố theo BSA .....  | 61 |
| Bảng 3.16. | Phân bố theo PASI.....  | 62 |
| Bảng 3.17. | So sánh PASI theo giới tính .....                                 | 63 |
| Bảng 3.18. | So sánh PASI theo BMI .....                                       | 63 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Bảng 3.19. | So sánh PASI theo thời gian bệnh.....                               | 63  |
| Bảng 3.20. | So sánh một số đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu.....            | 64  |
| Bảng 3.21. | Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vảy nến.....                   | 65  |
| Bảng 3.22. | Nồng độ các loại lipid máu ở bệnh nhân vảy nến .....                | 65  |
| Bảng 3.23. | So sánh nồng độ lipid máu theo giới tính.....                       | 66  |
| Bảng 3.24. | So sánh nồng độ lipid máu theo thời gian bệnh .....                 | 66  |
| Bảng 3.25. | So sánh nồng độ lipid máu theo thể lâm sàng .....                   | 67  |
| Bảng 3.26. | So sánh nồng độ lipid máu theo BSA .....                            | 67  |
| Bảng 3.27. | So sánh nồng độ lipid máu theo PASI.....                            | 68  |
| Bảng 3.28. | So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu của 2 nhóm nghiên cứu .....        | 68  |
| Bảng 3.29. | So sánh nồng độ lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu .....              | 69  |
| Bảng 3.30. | So sánh một số đặc điểm chung của 2 nhóm điều trị.....              | 70  |
| Bảng 3.31. | So sánh tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị .....     | 71  |
| Bảng 3.32. | Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 1 .....             | 72  |
| Bảng 3.33. | Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 2.....              | 72  |
| Bảng 3.34. | Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 1 .....                  | 74  |
| Bảng 3.35. | Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 2 .....                  | 74  |
| Bảng 3.36. | So sánh mức độ giảm PASI giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị        | 75  |
| Bảng 3.37. | So sánh tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị .....     | 76  |
| Bảng 3.38. | Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 1 .....            | 77  |
| Bảng 3.39. | Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 2.....             | 78  |
| Bảng 3.40. | Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tỷ lệ PASI-75 ở nhóm 1.... | 79  |
| Bảng 3.41. | Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tỷ lệ PASI-75 ở nhóm 2.... | 80  |
| Bảng 3.42. | Tác dụng phụ giữa 2 nhóm điều trị .....                             | 80  |
| Bảng 4.1.  | Một số nghiên cứu rối loạn lipid máu giai đoạn 2014 - 2015 ...      | 100 |
| Bảng 4.2.  | Kết quả điều trị vảy nến bằng simvastatin theo một số tác giả.      | 109 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| Biểu đồ 3.1.  | Phân bố theo các thể lâm sàng.....                             | 59 |
| Biểu đồ 3.2.  | Cách phân bố tổn thương.....                                   | 60 |
| Biểu đồ 3.3.  | Phân bố theo BSA.....  | 61 |
| Biểu đồ 3.4.  | Phân bố theo PASI.....   | 62 |
| Biểu đồ 3.5.  | So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu.....   | 69 |
| Biểu đồ 3.6.  | So sánh nồng độ các loại lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu..... | 70 |
| Biểu đồ 3.7.  | Tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị.....         | 71 |
| Biểu đồ 3.8.  | Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở hai nhóm.....       | 72 |
| Biểu đồ 3.9.  | Chỉ số PASI theo thời gian điều trị.....                       | 75 |
| Biểu đồ 3.10. | Tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị.....         | 76 |
| Biểu đồ 3.11. | Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 1.....        | 78 |
| Biểu đồ 3.12. | Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 2.....        | 79 |

## DANH MỤC HÌNH

|   |    |
|---|----|
| Hình 1.1. Sinh bệnh học vẩy nến .....                 | 4  |
| Hình 1.2. Mạng lưới cytokine trong bệnh vẩy nến ..... | 7  |
| Hình 1.3. Sơ đồ chẩn đoán và điều trị vẩy nến .....   | 17 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vẩy nến là một bệnh viêm mạn tính qua trung gian miễn dịch rất hay gặp ở Việt Nam cũng như các nước khác trên thế giới [1],[2]. Bệnh gây tổn thương ở da, móng, khớp và một số cơ quan nội tạng, tác động xấu đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân và hiện vẫn chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu [1],[3]. Trước đây, bệnh vẩy nến chỉ được xem là một tình trạng viêm da nhưng hiện nay được biết như là một bệnh viêm có tính hệ thống, giống như viêm khớp dạng thấp và bệnh Crohn [2],[4]. Với những bằng chứng mới ủng hộ cơ chế viêm trong xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành, nhiều nghiên cứu giả thuyết rằng quá trình viêm hệ thống có thể là một trong những cơ chế liên kết các bệnh viêm mạn tính với xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch [5],[6]. Vì vậy gần đây có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa vẩy nến và bệnh tim mạch, theo đó vẩy nến là yếu tố nguy cơ độc lập của nhồi máu cơ tim, đột quy, bệnh mạch vành, mạch máu não, mạch máu ngoại biên và tử vong do bệnh tim mạch [2],[4].

Trong khi đó, rối loạn lipid máu có vai trò rất quan trọng trong quá trình xơ vữa động mạch và là một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch chính yếu [7]. Đã có nhiều nghiên cứu trên bệnh nhân vẩy nến cho thấy sự biến đổi nồng độ các lipid gây xơ vữa như tăng triglyceride, cholesterol toàn phần, LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), VLDL-C (very-low-density lipoprotein cholesterol), và giảm nồng độ HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol). Tỷ lệ rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến thay đổi với biên độ dao động rộng giữa các nghiên cứu (từ 6,4-50,9%) trên khắp thế giới [4],[8],[9]. Tuy các báo cáo về rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến xuất hiện từ lâu và có nhiều trên y văn nhưng cho kết quả không thống nhất, thay đổi theo từng vùng, từng thiết kế nghiên cứu. Ngoài ra, người ta vẫn chưa xác định được mối quan hệ nguyên nhân - kết quả giữa vẩy nến và rối loạn lipid máu. Điều đó cho thấy lĩnh vực này vẫn còn mới mẻ và cần được làm sáng tỏ nhiều hơn nữa.

Nhóm statin, trong đó có simvastatin, là loại thuốc điều trị rối loạn lipid

máu qua cơ chế giảm tổng hợp cholesterol tại gan bằng cách ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA). Các hướng dẫn về điều trị tăng cholesterol của Hoa Kỳ tán thành việc sử dụng statin là lựa chọn đầu tiên để hạ lipid máu và kết luận rằng: “điều trị bằng statin giảm nguy cơ biểu hiện lâm sàng của quá trình xơ vữa động mạch; thuốc dễ sử dụng, bệnh nhân chấp nhận tốt, ít tương tác với thuốc khác, và tính an toàn cao” [10],[11]. Ngoài tác dụng hạ lipid máu, statin còn điều hòa miễn dịch, kháng viêm, có ích trong xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành [12],[13],[14]. Từ đặc tính nói trên, các nhà nghiên cứu đã bắt đầu sử dụng loại thuốc này điều trị một số bệnh tự miễn và cho thấy có hiệu quả cao trong bệnh đa xơ hóa, viêm khớp dạng thấp, lupus đỏ hệ thống [15],[16], cũng như các bệnh da viêm mạn tính [17],[18],[19]. Dựa vào cơ chế bệnh sinh của vẩy nến, statin có thể có ích trong điều trị bệnh lý này thông qua những tác động điều hòa miễn dịch, kháng viêm. Nghĩa là, sử dụng statin điều trị vẩy nến với hai tác dụng: kháng viêm và hạ lipid máu. Trên y văn, chúng tôi thấy một số báo cáo về sử dụng statin trong điều trị vẩy nến với kết quả đáng khích lệ. Tuy nhiên những nghiên cứu nói trên chỉ có số lượng mẫu hạn chế và không theo dõi nồng độ lipid máu trong quá trình điều trị [20],[21],[22],[23].

Theo hiểu biết của chúng tôi, tại Việt Nam, hiện chưa có báo cáo nghiên cứu với số lượng mẫu đủ lớn để khảo sát nồng độ lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến cũng như chưa có thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng của statin trong điều trị bệnh vẩy nến.

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “***Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vẩy nến thông thường***” với những mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng trên bệnh vẩy nến tại bệnh viện Da liễu Tp. Hồ Chí Minh.*
2. *Xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan trên bệnh vẩy nến.*
3. *Đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vẩy nến thông thường.*



## Chương 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về vẩy nến

#### 1.1.1. Lịch sử bệnh vẩy nến

Hippocrates và các học trò (460 - 377 trước công nguyên) đã mô tả tỉ mỉ đặc điểm nhiều bệnh da. Trong phân loại của họ, những phát ban tróc vẩy khô được xếp chung một nhóm dưới tên gọi “lopoi”. Nhóm bệnh này có lẽ bao gồm cả vẩy nến và bệnh phong.

Giữa năm 129 và 99 trước công nguyên, từ “psora” (nghĩa là tình trạng tróc vẩy) được Galen sử dụng đầu tiên để mô tả một bệnh da đặc trưng bởi sự tróc vẩy mi mắt, khóe mắt và da bìu. Bệnh gây ngứa và trầy xước do cào gãi. Mặc dù được gọi là “psoriasis” nhưng có lẽ đây là một dạng bệnh chàm thì đúng hơn.

Cho đến thế kỷ thứ 19 thì vẩy nến mới được nhận ra là một bệnh khác hẳn với bệnh phong. Mặc dù Robert Willan (1809) là người đầu tiên mô tả chính xác bệnh vẩy nến nhưng phải hơn 30 năm sau, Hebra (1841) mới phân biệt rõ ràng đặc điểm lâm sàng vẩy nến với bệnh phong. Năm 1879, Heinrich Koebner mô tả hiện tượng phát triển thương tổn vẩy nến mảng tại chỗ da tổn thương trước đó. Ông gọi hiện tượng này là “sự tạo thành thương tổn vẩy nến nhân tạo” [3].

Tại Việt Nam, Đặng Vũ Hỷ là người đầu tiên đặt tên là bệnh vẩy nến và được sử dụng cho đến nay [24].

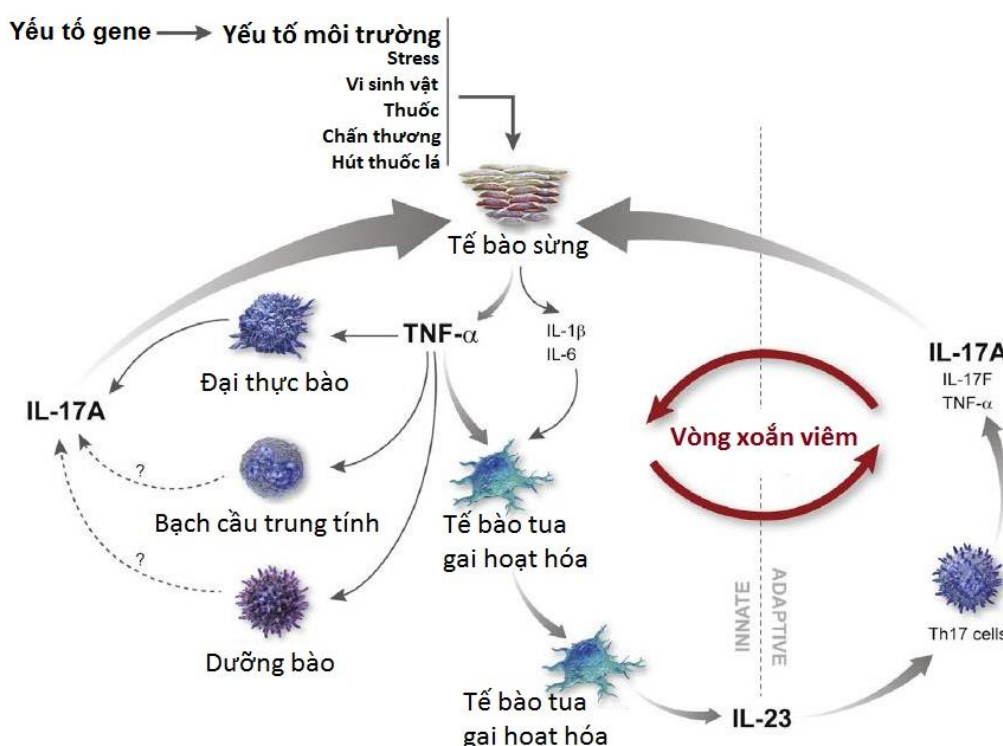
#### 1.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ học

Vẩy nến chiếm tỷ lệ khoảng 2-3% dân số chung, có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào [1],[2]. Có 2 đỉnh tuổi khởi phát: một là 20-30 tuổi và hai là

50-60 tuổi. Khoảng 75% bệnh nhân khởi phát trước 40 tuổi, và 35 - 50% bệnh nhân khởi phát trước 20 tuổi [3]. Một nghiên cứu cắt ngang trên 111 bệnh nhân vẩy nến nặng điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $34,5 \pm 17,6$  (tính cả 2 giới), trong đó nhóm khởi phát sớm < 30 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (39,6%) [25].

### 1.1.3. Sinh bệnh học

Vẩy nến là sự tác động lẫn nhau giữa các yếu tố di truyền, khiếm khuyết màng bảo vệ da, và rối loạn điều hòa hệ thống miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải. Hầu hết các nghiên cứu cho rằng vẩy nến là bệnh được điều khiển bởi tế bào lympho T. Vai trò của các tế bào lympho cũng như cytokine trong hóa hướng động, tập trung và hoạt hóa các tế bào viêm đã được nghiên cứu rất rõ, từ đó giúp phát triển những loại thuốc điều trị mới [3],[26].



**Hình 1.1. Sinh bệnh học vẩy nến**

(Nguồn: *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):141-50) [26]

### 1.1.3.1. Vai trò của di truyền

Tùy thuộc vào nghiên cứu, tiền sử gia đình chiếm khoảng 35 - 90% trong số các bệnh nhân vẩy nến. Theo một nghiên cứu lớn ở Đức, nếu cả cha và mẹ cùng mắc bệnh vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 41%; trong khi chỉ có cha hoặc mẹ bị vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 14%; nguy cơ này là 6% nếu chỉ có 1 anh, chị hoặc em ruột mắc bệnh. Nghiên cứu trên các cặp song sinh cho thấy 72% cùng mắc bệnh nếu là sinh đôi cùng trứng, so với 22% nếu là sinh đôi khác trứng. Sự phân bố các thương tổn, mức độ nặng và tuổi khởi phát bệnh giống nhau giữa các cặp sinh đôi cùng trứng, nhưng lại khác nhau giữa các cặp sinh đôi khác trứng. Những đặc điểm nói trên cho thấy yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong diễn tiến lâm sàng của vẩy nến [27].

Có ít nhất 9 vùng gene liên quan với vẩy nến (*PSORS1-9*) trên các vị trí nhiễm sắc thể khác nhau. Vùng gene quan trọng nhất là *PSORS1* (trên nhiễm sắc thể 6p), chiếm đến 50% nguy cơ mắc vẩy nến [27]. Vấn đề di truyền trong bệnh vẩy nến được xác định có sự liên quan với HLA (quan trọng nhất là HLA-CW6 và DR4), có liên quan đến tiền sử gia đình, đến tít vẩy nến (tít 1 có di truyền, tít 2 không di truyền mà do đột biến gen trong cuộc sống)...[24].

### 1.1.3.2. Vai trò của yếu tố khởi phát bên ngoài

Thuốc: lithium, chẹn beta (beta-blockers), kháng sốt rét, kháng viêm không steroid (NSAIDs), tetracycline, glucocorticoids toàn thân.

Nhiễm trùng: nhiễm liên cầu ở amidan, nhiễm trùng da và/hoặc tiêu hóa do *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* và *Candida albicans*. Một số trường hợp nhiễm HIV cũng có thể làm tình trạng vẩy nến nặng hơn.

Chấn thương da, bỏng nắng (hiện tượng Koebner), stress, rối loạn nội tiết, chuyển hóa, nghiện rượu, hút thuốc lá... cũng là những yếu tố khởi phát hoặc làm vẩy nến trở nặng.

### 1.1.3.3. Vai trò của miễn dịch

#### + *Vai trò của tế bào lympho T, tế bào tua gai:*

Vảy nến liên quan với một số allele MHC, như HLA-Cw6, và những biến thể gen *ERAP1* mã hóa enzyme aminopeptidase có tham gia trong quá trình xử lý kháng nguyên. Điều này cho thấy rõ vai trò sinh bệnh của các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cells) và tế bào T. Một số tế bào được xem như khởi phát và duy trì các thương tổn vảy nến. Hầu hết các tế bào lympho T thượng bì là CD8<sup>+</sup>, trong khi thâm nhiễm lớp bì là hỗn hợp tế bào CD4<sup>+</sup> và CD8<sup>+</sup>.

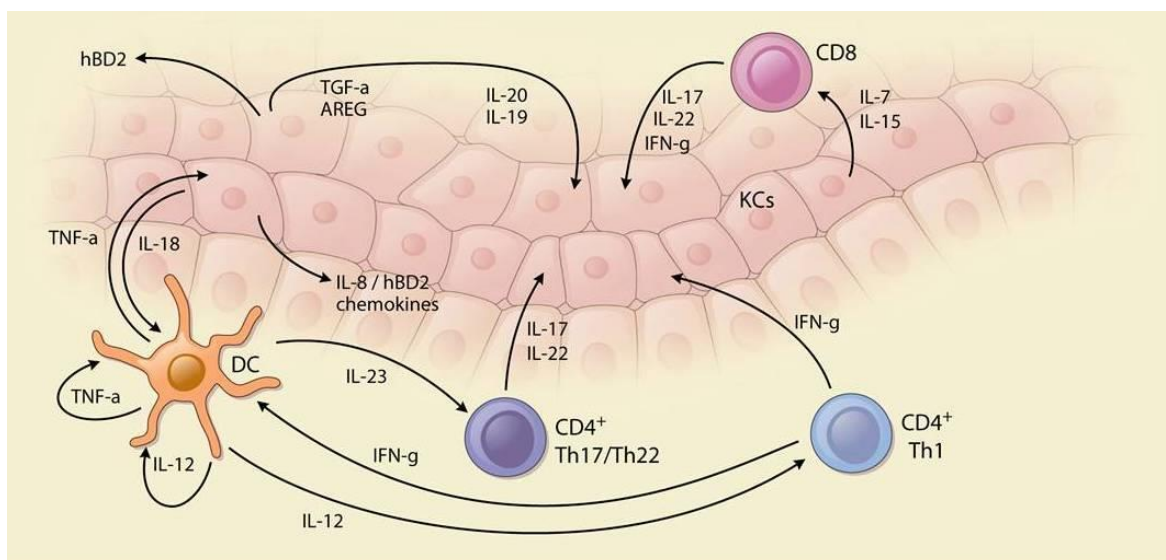
Các tế bào tua gai hiện diện ở cả thương tổn vảy nến lẫn da lành, và nhờ khả năng kích thích miễn dịch mạch, chúng có liên quan đến sinh bệnh học vảy nến. Có sự gia tăng số lượng tế bào tua gai ở lớp bì tại thương tổn, và chúng tăng khả năng hoạt hóa tế bào T khi so với khả năng của tế bào tua gai ở da lành. Kiểu hình và chức năng tế bào tua gai thì khá linh động, với khả năng biệt hóa thành các tế bào tua gai tiền viêm mạnh tạo nên enzyme inducible nitric oxide synthase (iNOS) và TNF- $\alpha$ . Vai trò của tế bào tua gai trong vảy nến được chứng minh bởi số lượng nhiều và khi điều trị đặc hiệu số lượng sẽ giảm.

#### + *Vai trò của các cytokine và chemokine:*

Vảy nến là bệnh viêm có sự thâm nhiễm của tế bào lympho T, trong đó có cả T hỗ trợ và T ức chế nhưng xu thế nghiêng về tế bào T ức chế [24]. Do vậy, có tác giả nêu bệnh vảy nến là bệnh của Th1, các tế bào T giúp đỡ (helper T-cell subsets) và những cytokine do chúng tiết ra (**Hình 1.2**).

IFN- $\gamma$  được tạo ra bởi tế bào Th1, và TNF- $\alpha$  được sản xuất bởi các tế bào T hoạt hóa và tế bào gai. IFN- $\gamma$  thúc đẩy tế bào tua gai tăng cường sản xuất IL-23. Đến lượt mình, IL-23 lại duy trì và mở rộng các loại tế bào T CD4<sup>+</sup>,

đó là Th17 và Th22 với đặc trưng là sản xuất IL-17 và IL-22. Các tế bào T CD8<sup>+</sup> được tìm thấy phần lớn ở thượng bì, và việc chúng đi vào thượng bì là điều cần thiết để phát triển thương tổn vảy nến. IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  và IL-22 đồng vận thúc đẩy sự hoạt hóa đáp ứng bảo vệ của tế bào sừng làm tiết ra các peptide kháng sinh như human- $\beta$ -defensin 2 (hBD-2), IL-8 và những chemokine khác cũng như các yếu tố tăng trưởng TGF- $\alpha$ , AREG, IL-19, và IL-20. Tế bào sừng cũng sản xuất ra IL-7 và IL-15 tác động đến sự tồn tại và thay thế của các tế bào T CD8<sup>+</sup>, và sản xuất IL-18 làm cho tế bào tua gai (thông qua IL-12) thúc đẩy tế bào T tăng sản xuất IFN- $\gamma$ .



**Hình 1.2. Mạng lưới cytokine trong bệnh vảy nến [27]**

Chemokine là những chất trung gian quan trọng để bắt giữ các bạch cầu. Một số chemokine và thụ thể của chúng được chứng minh có hiện diện trong các thương tổn vảy nến. CXCL8 điều hòa sự thâm nhiễm bởi các neutrophil. CCL17, CCL20, CCL27 và CXCL9-11 thu hút tế bào T vào mảng vảy nến. Một loại chemokine thu hút pDC, chemerin, tăng trong thương tổn và góp phần tập trung pDC sớm vào thương tổn vảy nến [27].

### **1.1.4. Đặc điểm lâm sàng**

#### **1.1.4.1. Bệnh sử**

Cần phải xác định tuổi khởi phát và khai thác tiền sử gia đình bị vảy nến bởi vì tuổi khởi phát càng trẻ và có tiền sử gia đình thì bệnh càng lan rộng và hay tái phát. Ngoài ra, nên khai thác về diễn tiến bệnh vì có sự khác biệt giữa vảy nến “cấp” và “mạn” tính. Ở dạng mạn tính, các thương tổn thường không đổi hàng tháng thậm chí hàng năm, trong khi ở dạng cấp tính thường khởi phát xuất hiện thương tổn trong thời gian ngắn (vài ngày) [27].

#### **1.1.4.2. Thương tổn da**

Thương tổn đặc trưng là mảng hồng ban không thâm nhiễm, giới hạn rõ, bề mặt có vảy trắng. Kích thước thương tổn có thể thay đổi từ những sản bằng đầu kim cho đến những mảng bao phủ phần lớn cơ thể. Bên dưới vảy là lớp hồng ban láng đồng nhất và sẽ xuất hiện những chấm xuất huyết khi lấy lớp vảy đi, gây tổn thương mao mạch bên dưới (dấu hiệu Auspitz). Vảy nến có khuynh hướng đối xứng và đây là đặc điểm có ích cho chẩn đoán xác định. Tuy nhiên thương tổn một bên cũng có thể xảy ra [27].

#### **1.1.4.3. Các dạng lâm sàng vảy nến**

Bệnh vảy nến hiện nay được chia làm 2 thể chính [24]:

- + Vảy nến thông thường: gồm các thể mảng, đồng tiền, chấm giọt.
- + Vảy nến khác: vảy nến mụn mủ, vảy nến đỏ da toàn thân tróc vảy, viêm khớp vảy nến và vảy nến móng.

**Vảy nến thông thường:** biểu hiện trên da là một sản đỏ, có vảy thường hình tròn và thường nổi lên khỏi mặt da so với xung quanh. Các tổn thương đó có đường kính dưới 1 cm (thể chấm giọt), đường kính từ 1 đến dưới 2 cm (thể đồng tiền) và tổn thương có đường kính trên 2 cm (thể mảng) [24],[27]. Các dưới thể vảy nến thông thường gồm có:

+ Vảy nến mảng: thường khởi đầu bằng sẩn đỏ, ranh giới rõ, những sẩn vảy kết hợp với nhau thành những mảng hình tròn, oval đường kính trên 2 cm [24].

+ Vảy nến thể đồng tiền: tổn thương 1 - 2 cm đường kính, vùng trung tâm có nhạt màu hơn, ngoại vi đỏ thẫm, ranh giới rõ [24].

+ Vảy nến thể giọt: đặc trưng bởi sự xuất hiện những sẩn nhỏ (đường kính 0,5 - 1,5 cm) ở thân trên và gốc chi, thường gặp ở bệnh nhân trẻ. Dạng vảy nến này có mối liên quan mạnh với HLA-CW6, và nhiễm liên cầu vùng hầu họng thường có trước hoặc đi kèm với khởi phát hay bùng phát vảy nến giọt. Những bệnh nhân với tiền sử vảy nến mảng mạn tính có thể xuất hiện thương tổn vảy nến giọt [27].

Ngoài ra, vảy nến thông thường còn có thể được phân theo vị trí tổn thương [24]:

+ Vảy nến đảo ngược (vảy nến nếp gấp, vảy nến kẽ): thương tổn ở những nếp gấp chính của cơ thể như nách, vùng sinh dục-bẹn và cổ. Thương tổn là hồng ban giới hạn rõ, láng, tróc vảy ít hoặc không có, thường nằm ở vùng da tiếp xúc với nhau. Sự tiết mồ hôi tại thương tổn bị ảnh hưởng [27].

+ Vảy nến lòng bàn tay bàn chân.

+ Vảy nến móng: chiếm đến 40% bệnh nhân vảy nến. Tỷ lệ vảy nến móng tăng theo tuổi, thời gian và mức độ lan rộng của bệnh, và có hiện diện vảy nến khớp. Đặc điểm của vảy nến móng là móng lõm, tách móng, tăng sừng dưới móng, dấu hiệu “giọt dầu” [27].

+ Vảy nến niêm mạc: rất ít gặp.

**Vảy nến đỏ da toàn thân:** là dạng lan rộng của bệnh, tác động lên khắp cơ thể gồm mặt, bàn tay, bàn chân, móng, thân mình và chi. Hồng ban là đặc điểm nổi bật nhất. Vảy nông, khác với vảy nến mảng mạn tính. Bệnh nhân đỏ da toàn thân mất nhiệt nhiều do giãn mạch toàn thân, điều này có thể dẫn đến hiện tượng hạ thân nhiệt [27].

**Vảy nến mủ:** có một số dạng lâm sàng của vảy nến mủ như vảy nến mủ toàn thân (von Zumbusch), vảy nến mủ hình vòng, chốc dạng herpes (impetigo herpetiformis), và 2 thể của vảy nến mủ khu trú (mụn mủ lòng bàn tay lòng bàn chân và viêm đầu chi liên tục). Tất cả các thể lâm sàng của vảy nến đều có chứa bạch cầu trung tính ở lớp sừng, khi tích tụ đủ nhiều thì biểu hiện lâm sàng là vảy nến mủ [27].

**Viêm khớp vảy nến:** xảy ra ở 5 - 30% bệnh nhân vảy nến, kết quả thay đổi tùy theo từng nghiên cứu [3]. Trong một số ít bệnh nhân (10 - 15%), triệu chứng vảy nến khớp có thể xuất hiện trước tổn thương da. Hiện nay, vẫn chưa có một xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu nào để chẩn đoán vảy nến khớp, nhưng hình ảnh có giá trị trên X quang là khớp bị ăn mòn, dấu hiệu này xảy ra vài năm sau khi có hiện tượng viêm quanh khớp. Vảy nến khớp gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân vảy nến tương đối nặng. Những yếu tố nguy cơ làm cho vảy nến khớp có diễn tiến nặng là: xuất hiện sớm, nữ giới, tổn thương đa khớp, có tính chất di truyền, tổn thương sớm trên X quang [28]. Chẩn đoán viêm khớp vảy nến theo tiêu chuẩn CASPAR (**Bảng 1.1**).

**Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp vảy nến (CASPAR) [29]**

| <b>Tiêu chuẩn</b>   | <b>Điểm</b> |
|---|-------------|
| Hiện đang có vảy nến  | 2 điểm      |
| Tiền sử vảy nến (không tính nếu hiện đang có vảy nến)                       | 1 điểm      |
| Tiền sử gia đình vảy nến (không tính nếu hiện tại hay trước đây có vảy nến) | 1 điểm      |
| Viêm ngón (hiện tại hay trước đây)  | 1 điểm      |
| Hình thành xương mới ngay cạnh khớp   | 1 điểm      |
| Yếu tố thấp (-)   | 1 điểm      |
| Loạn dưỡng móng (ly móng, móng lõm và/hay tăng sừng)                        | 1 điểm      |



---

**Chẩn đoán: Triệu chứng viêm khớp  $\geq 3$  điểm CASPAR**

---

**1.1.5. Hình ảnh mô học trong vẩy nến**

**Giai đoạn sớm:** Giãn mạch, phù nhú bì và thâm nhiễm bạch cầu xuất hiện trước các biến đổi của thượng bì ở những thương tổn đang phát triển. Tiếp theo là hiện tượng tăng sừng, lớp hạt biến mất, và thượng bì tăng sản nhẹ. Ở nửa dưới thượng bì, người ta thấy hình ảnh phân bào của các tế bào sừng (keratinocyte) và thâm nhiễm bạch cầu trong các ổ xốp bào. Rải rác có các đám á sừng, có hoặc không kèm bạch cầu trung tính. Ở lớp Malpighi, bạch cầu trung tính tập trung để tạo thành mụn mủ dạng xốp bào đặc trưng gọi là Kogoj. Tầng sản thượng bì với độ dài các mào ngang nhau và các mao mạch dẫn ra, uốn lượn cùng với thâm nhiễm hỗn hợp bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính [30],[31].

**Giai đoạn thương tổn phát triển đầy đủ:** Có hiện tượng á sừng kết hợp với trực sừng khu trú và sự tạo thành vi áp xe Munro, gần như mất lớp hạt, mụn mủ dạng xốp ở lớp Malpighi, tăng sản với kéo dài các mào thượng bì và mỏng lớp thượng bì trên nhú. Các mào thượng bì này thường bị chia nhánh hay hòa lẫn với màng đáy, cùng với thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân ở nửa dưới của thượng bì. Các mao mạch dẫn ra, uốn lượn tiếp xúc với mặt dưới của thượng bì trên nhú và được bao quanh bởi sự thâm nhiễm hỗn hợp bạch cầu đơn nhân lẫn bạch cầu trung tính cũng như các hồng cầu thoát mạch. Hiện tượng bạch cầu xâm nhập vào thượng bì xảy ra nhiều ở vùng trên nhú [30],[31].

Tóm lại, hình ảnh mô học đặc trưng của vẩy nến là: [30],[32]

- Lớp sừng dày có hiện tượng á sừng
- Lớp hạt biến mất
- Lớp gai mỏng

- Mầm liên nhú dài ra
- Có vi áp xe Munro trong lớp gai

### ***1.1.6. Xét nghiệm trong bệnh vẩy nến***

Xét nghiệm mô học hiếm khi được sử dụng để chẩn đoán vẩy nến, trừ những trường hợp khó. Các dấu hiệu mô học của vẩy nến giọt và vẩy nến mảng mạn tính đã được mô tả ở phần “1.1.5.”. Ở giai đoạn sớm của vẩy nến mũ, thượng bì thường tăng gai nhẹ, trong khi tăng sản dạng xốp bào lại gặp ở những thương tổn cũ hơn và kéo dài. Bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển từ những mạch máu dẫn ở bì nông vào thượng bì. Tại đây, chúng tập hợp lại ngay bên dưới lớp sừng và tại lớp Malpighi nông để tạo nên mụn mũ dạng xốp bào của Kogoj.

Ở vẩy nến thông thường thể nặng, vẩy nến mũ toàn thân và vẩy nến đỏ da toàn thân, có cân bằng âm lượng nitrogen, biểu hiện là giảm albumin huyết thanh. Bệnh nhân vẩy nến cũng có sự biến đổi lipid máu, ngay cả ở giai đoạn khởi phát bệnh. Acid uric huyết thanh tăng ở 50% bệnh nhân và có tương quan với mức độ lan rộng và hoạt tính của bệnh, và trở lại bình thường sau khi điều trị. Có sự gia tăng nguy cơ viêm khớp do gout.

Một số xét nghiệm chỉ điểm viêm hệ thống như tăng C-reactive protein,  $\alpha_2$ -macroglobulin, và tốc độ lắng máu. Tuy nhiên điều này hiếm khi xảy ra ở những trường hợp vẩy nến mảng mạn tính không có biến chứng viêm khớp. Tăng IgA huyết thanh và phức hợp miễn dịch IgA, cũng như bệnh thoái hóa tinh bột thứ phát (secondary amyloidosis) cũng được thấy ở bệnh nhân vẩy nến. Tiên lượng xấu nếu vẩy nến có kèm bệnh thoái hóa tinh bột thứ phát.

### ***1.1.7. Đánh giá mức độ nặng của vẩy nến***

#### ***1.1.7.1. Diện tích vùng da bệnh (Body Surface Area - BSA):***

Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, diện tích vùng da bệnh được đo bằng quy luật số 9 và sử dụng lòng bàn tay bệnh nhân tương ứng với 1% diện tích cơ thể [33]. Với BSA dưới 10% là vảy nến mức độ nhẹ, 10 - 30% ở mức độ vừa và trên 30% ở mức độ nặng [27].

**Bảng 1.2. Đo diện tích vùng da bệnh (BSA) bằng quy luật số 9**

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Đầu, cổ                 | 9%   |
| Thân mình               | 36%  |
| Chi trên (tính cả nách) | 18%  |
| Chi dưới (tính cả móng) | 36%  |
| Sinh dục                | 1%   |
| Tổng cộng               | 100% |

#### 1.1.7.2. Chỉ số PASI (Psoriasis Area and Severity Index):

Đây là chỉ số đánh giá mức độ bệnh được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng [33],[34]. Cơ thể được chia thành 4 vùng: đầu cổ (H), thân mình (T), chi trên (U), chi dưới (L). Các tính chất của thương tổn được dùng để tính chỉ số: hồng ban (E), tẩm nhuận (I), vảy (D) theo thang điểm 0 - 4, với 0 (không ảnh hưởng), 1 (nhẹ), 2 (vừa), 3 (nặng), và 4 (rất nặng). Tỷ lệ phần trăm mỗi vùng da bị bệnh được quy đổi ra số, từ 0 (không bị tổn thương) đến 6 (100% vùng bị tổn thương). Chỉ số PASI được tính theo công thức trong **Bảng 1.3**.

**Bảng 1.3. Chỉ số PASI [3]**

Bốn vùng cơ thể: đầu cổ (H), thân mình (T), chi trên (U), chi dưới (L)

Hệ số tổn thương mỗi vùng cơ thể (A): 0 - 6

Hồng ban (E), tẩm nhuận (I), tróc vảy (D): 0 - 4

$$PASI = 0,1(E_H + I_H + D_H)A_H + 0,3(E_T + I_T + D_T)A_T + 0,2(E_U + I_U + D_U)A_U + 0,4(E_L + I_L + D_L)A_L$$


---

PASI thay đổi từ 0 - 72, chỉ số càng cao thì bệnh càng nặng. PASI được phân độ như sau: *mức độ nhẹ* ( $< 10$ ), *mức độ vừa* (từ 10 đến  $< 20$ ) và *mức độ nặng* ( $\geq 20$ ) [32],[35].

Tính mức độ giảm chỉ số PASI (%) = (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị) x 100%/PASI trước điều trị

Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta thường dùng chỉ số PASI-75 (giảm 75% chỉ số PASI) để đánh giá kết quả điều trị [34].

Ngoài ra, trong thực hành lâm sàng, có thể đánh giá kết quả điều trị theo 5 mức độ như sau: [24]

- Rất tốt: PASI giảm 100%
- Tốt: PASI giảm 75% - 99%
- Khá: PASI giảm 50% -  $< 75\%$
- Vừa: PASI giảm 25% -  $< 50\%$
- Kém, không kết quả: PASI giảm  $< 25\%$

#### 1.1.7.3. Chỉ số IGA 2011 (*Investigator's Global Assessment 2011*)

IGA là một công cụ đơn giản để đánh giá tổng quát mức độ nặng của vảy nến. Chỉ số này đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng trên 35 năm nay, bắt đầu với những nghiên cứu về tình trạng sức khỏe tâm thần. IGA phiên bản năm 2011 (IGA 2011) thường dùng trong các thử nghiệm pha 3, đánh giá thương tổn vảy nến gồm có năm mức độ (0 - 4): sạch (0), gần sạch (1), nhẹ (2), trung bình (3), và nặng (4).

Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan Quản

lý thuốc châu Âu (EMA) khuyến cáo sử dụng PASI và IGA kết hợp với nhau để đánh giá hiệu quả của một thuốc mới trong điều trị vẩy nến [36].

Chỉ số IGA 2011 được đánh giá theo phân loại như trong **Bảng 1.4**.

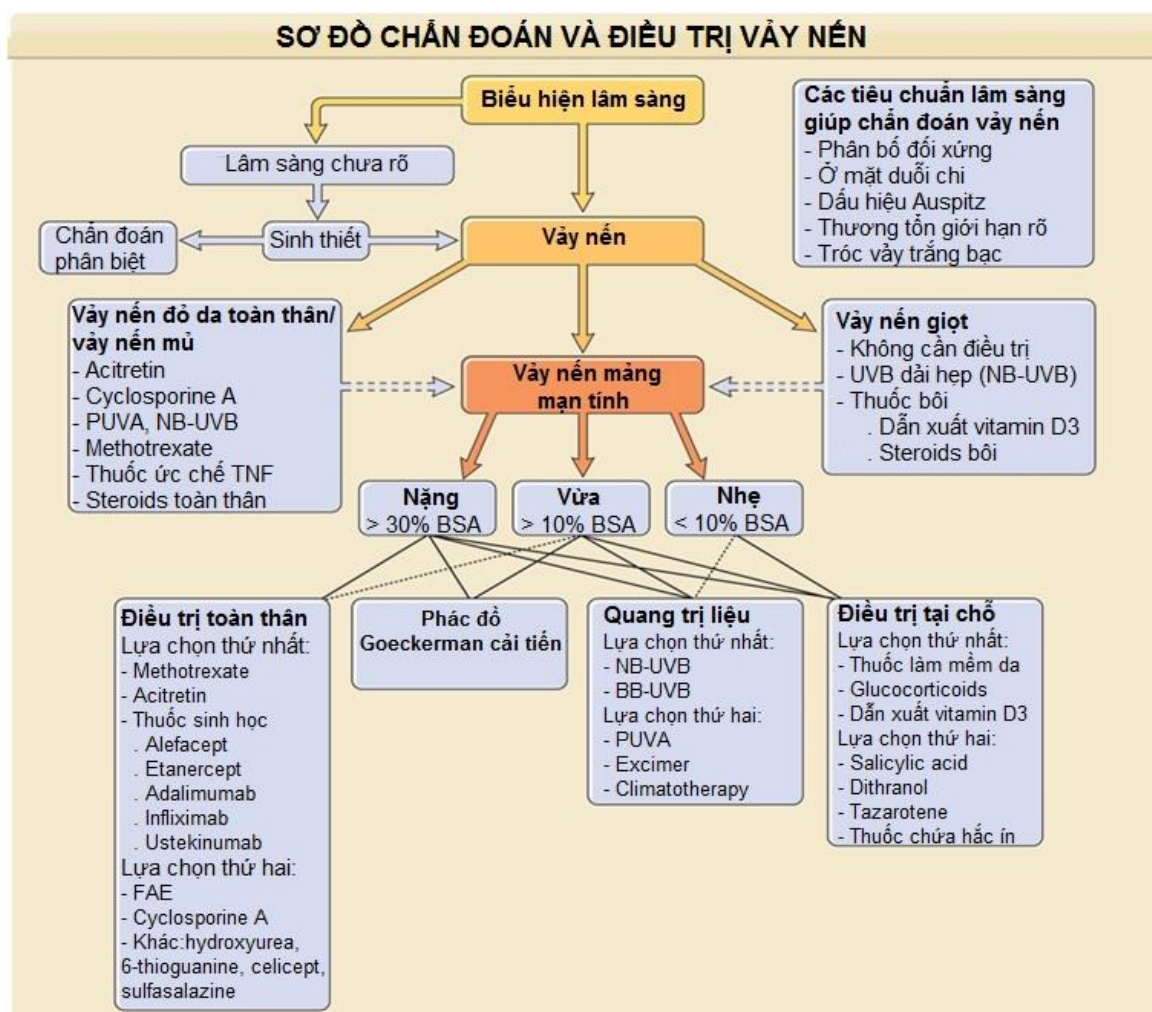
**Bảng 1.4. Chỉ số IGA 2011 [36]**

| Điểm số | Phân loại  | Mô tả chi tiết   |
|---------|------------|--|
| 0       | Sạch       | Không có dấu hiệu vảy nến; có thể có tăng sắc tố sau viêm.   |
| 1       | Gần sạch   | Không dày da; màu tổn thương từ bình thường đến hồng; vảy tại chỗ không có hoặc tối thiểu.         |
| 2       | Nhẹ        | Dày ở ngưỡng phát hiện hoặc mức độ nhẹ; màu hồng đến đỏ nhạt; vảy mịn chiếm ưu thế.                |
| 3       | Trung bình | Dày rõ rệt cho tới mức trung bình; ban đỏ rực, phân biệt được rõ; vảy mức trung bình.              |
| 4       | Nặng       | Dày nhiều có bờ cứng; màu đỏ tươi cho đến đỏ sậm; vảy nhiều/thô bao phủ hầu như tất cả tổn thương. |

### 1.1.8. Chẩn đoán vảy nến

Chẩn đoán xác định vảy nến thường dựa vào lâm sàng. Trong một số trường hợp bệnh sử và thăm khám lâm sàng không đủ chẩn đoán mới có chỉ định sinh thiết làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định [27],[32]. Đa số các trường hợp rơi vào 3 nhóm chính là vảy nến giọt, vảy nến mũ/đỏ da toàn thân, và vảy nến mảng, trong đó loại thứ 3 thường gặp nhất. (Xem **Hình 1.2. Sơ đồ chẩn đoán và điều trị vảy nến**) [27].

**Ghi chú:** *BB-UVB = broadband UVB; NB-UVB = narrowband UVB; FAE = fumaric acid ester; PUVA = psoralen kết hợp với UVA.*



**Hình 1.3. Sơ đồ chẩn đoán và điều trị vảy nến**

Nguồn: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 2012 [27]

### 1.1.9. Điều trị vảy nến

#### 1.1.9.1. Điều trị tại chỗ

##### + **Corticosteroid:**

Kể từ khi xuất hiện vào đầu những năm 1950, corticosteroid đã trở thành một loại thuốc bôi chính trong điều trị vảy nến. Đây thường là lựa chọn hàng đầu cho vảy nến nhẹ đến trung bình và thương tổn ở những vị trí như nếp gấp và sinh dục, đây là những vùng dễ bị kích ứng bởi các loại thuốc bôi khác [3],[27],[37],[38].

Corticosteroid được bào chế dưới nhiều dạng khác nhau từ mỡ, kem, dung dịch đến gel, xà phòng và dầu gội; nói chung, dạng mỡ có hiệu quả cao nhất. Trải qua nhiều năm, đặc tính kháng viêm của corticosteroid bôi đã được cải thiện bằng cách tăng tính ái mỡ nhờ chặn nhóm 16- hay 17-hydroxy ưa nước hay bằng cách đưa các gốc acetonide, valerate hay propionate vào chế phẩm. Sử dụng thuốc dưới dạng băng kín bằng chất dẻo hay hydrocolloid cũng gia tăng đáng kể tính thấm của thuốc. Bôi thuốc 1 lần/ngày cũng cho hiệu quả như 2 lần/ngày, và có thể duy trì kết quả lâu dài bằng bôi cách ngày [39].

#### **+ Dẫn xuất vitamin D:**

Vào đầu những năm 1990, dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> đã có trên thị trường với vai trò là một loại thuốc bôi điều trị vẩy nến. Dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> ức chế sự tăng sinh thượng bì, và tạo sự biệt hóa bình thường bằng cách tăng hình thành bao sừng hóa và hoạt hóa enzyme transgluminase. Thuốc cũng ức chế một số chức năng của neutrophil. Nhờ vào hiệu quả điều trị và ít độc tính, calcipotriene (calcipotriol) và những dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> khác trở thành lựa chọn hàng đầu trong bệnh vẩy nến [3],[27],[37],[38].

Calcipotriene đơn trị liệu cho kết quả chỉ số PASI giảm 60% sau 8 tuần điều trị, nhưng trên thực tế, thuốc thường được dùng kết hợp với corticosteroid tại chỗ [3].

#### **+ Kết hợp dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> và corticosteroid:**

Nói chung, thuốc bôi dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> và corticosteroid là những lựa chọn đầu tiên trong điều trị vẩy nến mảng thể nhẹ đến trung bình [3],[27],[37],[38].

Tuy nhiên trên thực tế, dạng kết hợp giữa 2 loại thuốc trên vẫn được bác sĩ ưa chuộng hơn nhằm phát huy tối đa hiệu quả và hạn chế tối thiểu tác dụng phụ của thuốc. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn trên 1063 bệnh nhân vẩy nến nhẹ đến nặng, 48% bệnh nhân điều trị bằng kết hợp mỡ calcipotriene



0,005% và betamethasone propionate 0,064% bôi 1 hay 2 lần/ngày có kết quả sạch thương tổn hoặc bệnh chỉ còn ở mức độ nhẹ; trong khi đó, những bệnh nhân bôi một loại calcipotriene hoặc betamethasone cho kết quả lần lượt là 16,5% và 26,3% [40]. Trong một nghiên cứu dài hạn trên 828 bệnh nhân, 69-74% bệnh nhân điều trị bằng kết hợp mỡ calcipotriene 0,005% và betamethasone 0,064% bôi 1 hay 2 lần/ngày cho kết quả sạch hoặc gần sạch thương tổn so với 27% bệnh nhân trong nhóm placebo. Không có biến cố nghiêm trọng nào do thuốc như rạn da hay ức chế trục hạ đồi - tuyến yên khi sử dụng thuốc dạng kết hợp nói trên trong thời gian điều trị 52 tuần [41]. Khi calcipotriene kết hợp betamethasone dipropionate (thuốc dạng mỡ), chỉ số PASI giảm 70% [42], và tỷ lệ sạch thương tổn/hay còn thương tổn tối thiểu là 70% bệnh nhân vẩy nến da đầu (thuốc dạng gel) [43].

**+ Anthralin (Dithranol):**

Anthralin (dithranol, cignolin, 1,8-dihydroxy-9-anthrone) đã được sử dụng từ năm 1916; hiện tại vẫn được dùng để điều trị vẩy nến mặc dù không phổ biến bằng trước đây. Thuốc tác động lên thượng bì với hiệu quả chống tăng sinh. Anthralin cũng ức chế tăng sinh tế bào lympho T do phân bào và hóa hướng động neutrophil. Tại châu Âu và những vùng khác bên ngoài nước Mỹ, thuốc thường được sử dụng nhất ở những trung tâm điều trị trong ngày và điều trị nội trú. Theo kinh nghiệm của nhiều tác giả, ít nhất 80% bệnh nhân sạch thương tổn trong 3 - 5 tuần điều trị nội trú hay ở trung tâm điều trị trong ngày. Nếu sử dụng anthralin tại nhà, hiệu quả giảm đi đáng kể [3].

**+ Retinoid tại chỗ:**

Tazarotene, một acetylene retinoid gắn chọn lọc với thụ thể  $\beta$  (RAR- $\beta$ ) và  $\gamma$  (RAR- $\gamma$ ), có thể dùng điều trị vẩy nến. Tazarotene giảm tăng sinh thượng bì và ức chế sự biệt hóa liên quan đến vẩy nến. Thuốc được bào chế dưới dạng kem và gel với bôi 1 hay 2 lần/ngày. Kích ứng da với cảm giác ngứa,

bồng rớt, và hồng ban làm hạn chế sử dụng tazarotene. Vì lý do đó, thuốc hiệu quả hơn khi kết hợp với corticosteroid tại chỗ. Vùng cơ thể điều trị tối đa là 10 - 20% diện tích, và dữ liệu về tính an toàn kéo dài đến 1 năm điều trị [3].

**+ Các loại thuốc tại chỗ khác:**

Nếu mảng vẩy nền tróc vẩy dày, cần phải làm mỏng bớt để tăng tính thấm với thuốc bôi và tia cực tím. Các chọn lựa để phục vụ mục đích này gồm có tắm nước muối, bôi acid salicylic và uống retinoid. Acid salicylic 5 - 10% có hiệu quả tiêu sừng đáng kể. Có thể bôi acid salicylic hàng ngày ở những thương tổn khu trú, nhưng với những vùng thương tổn lan rộng, nên giới hạn trong 2 - 3 lần/tuần. Điều này giúp phòng ngừa hấp thu độc tính toàn thân, nhất là ở trẻ em hay những người giảm chức năng thận [3].

Hắc ín (coal tar) có tác động kháng viêm và hiệu quả như một chất chống ngứa. Do khả năng gây đột biến nên hắc ín chống chỉ định ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. Tuy nhiên, hướng dẫn sử dụng các chế phẩm từ hắc ín lại khác nhau giữa các quốc gia [3].

Thuốc ức chế calcineurin được sử dụng điều trị vẩy nền ở mặt và nếp gấp. Một số nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy hiệu quả và tính an toàn của thuốc trong chỉ định nói trên [44].

Từ năm 2004, Đặng Văn Em bắt đầu nghiên cứu cây lô hội, đến nay đã xác định được thành phần chính, độc tính và tác dụng trên lâm sàng của các sản phẩm lô hội (kem bôi và viên uống). Sản phẩm kem lô hội AL-04 đã được sử dụng hỗ trợ điều trị bệnh vẩy nền có hiệu quả, hầu như không có tác dụng không mong muốn, dùng bôi cho mọi lứa tuổi, mọi vùng cơ thể [5]. Kết hợp methotrexate uống 7,5 mg/tuần với bôi kem lô hội AL-04 2 lần/ngày trong 4 tuần trên 40 bệnh nhân cho kết quả giảm PASI 79,87% (từ 15,7 còn 3,16), trong đó PASI-75 đạt 77,5%, PASI-50 đạt 100%. So sánh với nhóm đối

chúng (MTX + mỡ salicylic 5%, PASI từ 17,1 còn 6,75) thì kết quả kem lô hội tốt hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [45].

#### 1.1.9.2. Quang và quang hóa trị liệu

Quang và quang hóa trị liệu vẫn còn là phương pháp chính trong điều trị vảy nến nặng. Quang trị liệu với tia UVB dải rộng hay dải hẹp và quang hóa trị liệu với tia UVA sau khi uống hay bôi psoralen (PUVA liệu pháp) là những chọn lựa điều trị mang tính kinh điển. Vào những năm cuối 1970, đơn trị liệu với liều gây hồng ban của UVB dải rộng đã cho thấy tính hiệu quả; sau đó tia UVB dải hẹp (311 - 313 nm) đã được phát triển và hiện là nguồn bức xạ tối ưu để điều trị. Laser excimer 308 nm có thể được sử dụng để điều trị một số mảng thương tổn khu trú [3],[46]. Psoralen chính thức được sử dụng trong PUVA liệu pháp từ 1974 gồm ba loại là: 8-Methoxypsoralen (8-MOP), 5-Methoxypsoralen (5-MOP) và Trimethylpsoralen (TMP). Rất nhanh chóng, liệu pháp này được chọn dùng điều trị cho nhiều bệnh da liễu nói chung và điều trị bệnh vảy nến nói riêng trên toàn thế giới [24].

#### 1.1.9.3. Điều trị toàn thân

##### + *Methotrexate*:

Vào năm 1971, amethopterin (methotrexate; MTX) đã được FDA của Hoa Kỳ cho phép sử dụng điều trị bệnh vảy nến. MTX tác động lên tế bào lympho trong máu và ở da, điều này giải thích cơ chế điều trị vảy nến của thuốc này. MTX là thuốc dùng toàn thân hàng đầu hiện nay vì có hiệu quả cao ở vảy nến nặng và tất cả các dạng lâm sàng của vảy nến. MTX được sử dụng hàng tuần, thường dưới dạng uống 1 liều (đôi khi tiêm bắp hoặc dưới da) và mỗi 12 giờ x 3 liều/tuần; liều tối đa hàng tuần thường là 25 mg. Các tác dụng phụ làm giới hạn việc sử dụng MTX cho bệnh nhân thể trung bình đến nặng mà thuốc tại chỗ và quang (hóa) trị liệu không hiệu quả và/hay ở những

trường hợp chống chỉ định các phương pháp điều trị nói trên. Việc bổ sung acid folic trong khi điều trị bằng MTX là vấn đề còn tranh luận do có ý kiến cho rằng acid folic làm giảm hiệu quả của MTX. Các hướng dẫn sử dụng MTX thay đổi khác nhau giữa các quốc gia và tình trạng bệnh lý [3].

**+ Cyclosporine A:**

Cyclosporine được Gam phân lập từ nấm *Tolypocladium inflatum* vào năm 1970. Theo dữ liệu từ những thử nghiệm lớn có đối chứng, cyclosporine có hiệu quả cao trong điều trị vảy nến nặng. Cũng như thuốc ức chế calcineurin, cyclosporine ngăn ngừa sự hoạt hóa tế bào lympho T không phóng thích các cytokine như IL-2. Cyclosporine có thể được sử dụng một cách an toàn, nhưng cần tuân thủ hướng dẫn sử dụng một cách chặt chẽ. Vì gây độc tính cho thận (vd. giảm độ lọc cầu thận, teo ống thận), cyclosporine chỉ nên được sử dụng trong một đợt vài tháng (tối đa 1 năm, dù còn tranh luận về thời gian điều trị) và xen kẽ với những loại thuốc khác. Điều trị ngắt quãng với nhiều đợt ngắn trong một vài tuần. Cyclosporine có thể cho kết quả điều trị ngoạn mục, nhưng kết quả này phải được cân bằng khi thay thế bằng phương pháp điều trị thích hợp khác, nếu phải ngưng cyclosporine [3].

**+ Retinoid toàn thân:**

Nhờ nghiên cứu biến đổi phân tử vitamin A dẫn đến việc khám phá ra thế hệ đầu tiên của retinoid, gồm có all-*trans*-retinoic acid (tretinoin) và 13-*cis*-retinoic acid (isotretinoin). Nghiên cứu sau đó đã phát triển thế hệ retinoid thứ 2, những chất có 1 nhân thơm, đó là etretinate và acitretin. Acitretine có hiệu quả điều trị vảy nến cũng như những rối loạn sừng hóa và lupus da. Một vấn đề lớn của sử dụng retinoid toàn thân là khả năng sinh quái thai, vì vậy bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản phải tránh thai trong suốt quá trình điều trị và 2 tháng đến 3 năm (tùy vào bán hủy của thuốc) sau khi ngưng điều trị.

Ở bệnh nhân vẩy nến mảng mẩn tính, liều khởi đầu là 0,5 mg/kg/ngày, sau đó tăng liều tùy thuộc đáp ứng lâm sàng và tác dụng phụ. Đối với vẩy nến đỏ da toàn thân, liều khởi đầu là 0,25 mg/kg/ngày; và với vẩy nến mũ, liều có thể tối đa lên đến 1 mg/kg/ngày. Ở bệnh nhân vẩy nến mảng mẩn tính, liều đáp ứng khi gây viêm môi nhẹ (do bệnh nhân cảm nhận), trong khi bệnh nhân vẩy nến mũ liều đáp ứng khi có biểu hiện lâm sàng viêm môi rõ (nhưng bệnh nhân dung nạp được) [3].

**+ Các chất sinh học (Biologics):**

Trong vòng 15 năm gần đây, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều yếu tố liên quan đến sinh bệnh học vẩy nến đã được phát hiện. Chính vì vậy, phương pháp điều trị bệnh vẩy nến bằng các chất sinh học đã ra đời (Biotherapy). Những thuốc này có nguồn gốc từ kỹ thuật DNA tái tổ hợp, gồm những kháng thể đơn dòng và protein hỗn hợp kháng thể - thụ thể tác động đặc hiệu vào hoạt tính của tế bào lympho T hay các cytokine có vai trò trong bản chất viêm của vẩy nến. Bằng cách ức chế những thành phần đặc hiệu của hệ thống miễn dịch, thuốc sinh học có thể không tác động lên các tế bào của những cơ quan khác, vì vậy hạn chế phần nào các tác dụng không mong muốn. Kết quả là, các bác sĩ da liễu đã chuyển từ những chọn lựa điều trị mang tính “may rủi” sang những can thiệp dựa trên hiểu biết sâu sắc về sinh bệnh học miễn dịch của vẩy nến [47],[48]. Bắt đầu từ năm 2000, thuốc sinh học đã được sử dụng trong điều trị vẩy nến khớp và vẩy nến trung bình đến nặng. Một số hướng dẫn điều trị đã giới hạn việc sử dụng loại thuốc này cho những bệnh nhân “nhu cầu cao”, khi chống chỉ định tất cả các phương pháp điều trị khác hoặc có điều trị nhưng kết quả kém. Trong khi đó, một số tác giả cho rằng thuốc sinh học có thể là chọn lựa cho những bệnh nhân không có kết quả điều trị tốt với một thuốc toàn thân kinh điển [3].

**Bảng 1.5. Các thuốc sinh học điều trị vẩy nến hiện có trên thị trường [48]**

| <b>Tên thuốc</b> | <b>Mục tiêu điều trị</b>     | <b>Cấu trúc phân tử</b>   |
|------------------|------------------------------|---------------------------|
| Etanercept       | TNF- $\alpha$                | Protein hỗn hợp của người |
| Infliximab       | TNF- $\alpha$                | Kháng thể từ động vật     |
| Adalimumab       | TNF- $\alpha$                | Kháng thể người           |
| Ustekinumab      | Tiểu đơn vị p40 của IL-12/23 | Kháng thể người           |
| Secukinumab      | IL-17                        | Kháng thể người           |

**+ Các loại thuốc toàn thân khác:**

Một số thuốc toàn thân khác cũng có hiệu quả điều trị vẩy nến như Fumarates, Mycophenolate mofetil, calcitriol, 6-thioguanine, Hydroxyurea [3], [27], dapsone [35]. Nói chung, các loại thuốc này thường ít được sử dụng hơn những thuốc đã được mô tả ở phần trên. Ngoài ra, gần đây một số loại thuốc mới đã được thử nghiệm thành công và FDA Hoa Kỳ cấp phép trong điều trị vẩy nến trung bình đến nặng như thuốc ức chế Janus kinase (Tofacitinib) và ức chế Phosphodiesterase (Apremilast) [49].

## **1.2. Vẩy nến và lipid máu**

### **1.2.1. Sơ lược về các thành phần lipid máu**

Cholesterol là một loại lipid máu hiện diện ở màng tế bào và là tiền chất của các acid mật và hormone steroid. Cholesterol di chuyển trong máu dưới dạng những hạt riêng biệt chứa cả lipid và protein (lipoprotein). Có 3 loại lipoprotein chính được tìm thấy ở huyết thanh là lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL), lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL) và lipoprotein

trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL). Một loại lipoprotein khác có trọng lượng phân tử trung gian (IDL) giữa VLDL và LDL; trong thực hành lâm sàng IDL được tính luôn cho LDL [7],[10].

LDL cholesterol tạo nên 60 - 70% tổng lượng cholesterol huyết thanh. Nó chứa một apolipoprotein đơn tên là apo B-100 (apo B). LDL là loại lipoprotein có tính sinh xơ vữa động mạch chính và được NCEP xác định là mục tiêu đầu tiên trong điều trị hạ cholesterol [7],[10].

HDL cholesterol chiếm 20 - 30% tổng lượng cholesterol huyết thanh. Các apolipoprotein chính của HDL là apo A-I và apo A-II. Nồng độ HDL cholesterol có mối tương quan nghịch với nguy cơ bệnh mạch vành tim. Một số bằng chứng cho thấy HDL có vai trò bảo vệ chống lại quá trình xơ vữa động mạch [7],[10].

VLDL là lipoprotein giàu triglyceride, nhưng chiếm 10 - 15% tổng lượng cholesterol huyết thanh. Các apolipoprotein chính của VLDL là apo B-100, apo Cs (C-I, C-II, C-III) và apo E. VLDL được sản xuất tại gan và là tiền chất của LDL. Một số dạng của VLDL, nhất là các VLDL remnant, cũng có tính sinh xơ vữa động mạch tương tự như LDL [7],[10].

Loại lipoprotein thứ tư là chylomicron cũng giàu triglyceride. Chúng được sản xuất tại ruột non và xuất hiện trong máu sau bữa ăn có chất béo. Các apolipoprotein của chylomicron tương tự như của VLDL ngoại trừ apo B-48 hiện diện thay cho apo B-100. Các chylomicron thoái hóa một phần (chylomicrons remnants) có khả năng sinh xơ vữa động mạch [7],[10].

Triglyceride (TG) là loại lipid được tổng hợp qua 2 con đường: tại gan, mô mỡ (con đường glycerol phosphat) và tại ruột non (con đường monoglyceride). Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ triglyceride với bệnh mạch vành tim [7],[10].

Trong thực hành lâm sàng, người ta thường xét nghiệm định lượng TG,

cholesterol toàn phần (cholesterol TP) và HDL-C, sau đó dùng công thức tính LDL-C: [7]

- LDL-C = cholesterol TP - HDL-C - TG/2,2 (nếu các giá trị được tính theo đơn vị mm/L)

- LDL-C = cholesterol TP - HDL-C - TG/5 (nếu các giá trị được tính theo đơn vị mg/dL)

Vì giữa cholesterol TP và HDL-C có tác động trái ngược nhau nên người ta tính tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C để đánh giá mức độ nguy cơ. Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ bệnh mạch vành ở nam giới tăng nếu tỷ lệ này lớn hơn 5 [7].

### 1.2.2. Rối loạn lipid máu

**Bảng 1.6. Phân loại các mức độ rối loạn lipid máu theo ATP III (2001) [10]**

| Loại lipid máu        | Nồng độ mg/dL<br>(mm/L) | Mức độ       |
|-----------------------|-------------------------|--------------|
| Cholesterol toàn phần | < 200 (< 5,17)          | Bình thường  |
|                       | 200 - 239 (5,17 - 6,18) | Giới hạn cao |
|                       | ≥ 240 (≥ 6,20)          | Cao          |
| LDL-C                 | < 100 (< 2,58)          | Tối ưu       |
|                       | 100 - 129 (2,58 - 3,33) | Gần tối ưu   |
|                       | 130 - 159 (3,36 - 4,11) | Giới hạn cao |
|                       | 160 - 189 (4,13 - 4,88) | Cao          |
|                       | ≥ 190 (≥ 4,91)          | Rất cao      |
| HDL-C                 | < 40 (< 1,03)           | Thấp         |
|                       | ≥ 60 (≥ 1,55)           | Cao          |
| Triglyceride          | < 150 (< 1,69)          | Bình thường  |
|                       | 150 - 199 (1,69 - 2,25) | Giới hạn cao |



200 - 499 (2,26 - 5,63)

Cao

 $\geq 500$  (5,64)

Rất cao

**Định nghĩa rối loạn lipid máu:** là tình trạng tăng cholesterol, triglyceride máu hoặc cả hai, hoặc giảm nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử cao, tăng nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp làm gia tăng quá trình xơ vữa động mạch.

**Các xét nghiệm chẩn đoán và phân loại mức độ rối loạn lipid máu:** gồm triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C (xem Bảng 1.6).

### **1.2.3. Một số nghiên cứu về nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến**

Năm 1924, Ishimaru, một trong những người tiên phong nghiên cứu chuyển hóa lipid trong bệnh vảy nến, đã phân tích định lượng nồng độ cholesterol huyết thanh ở bệnh nhân vảy nến. Tuy nhiên, các nghiên cứu chưa đem lại kết luận. Vào những năm tiếp theo, nhiều nghiên cứu cũng tập trung vào vấn đề này. Năm 1926, Lortat-Jacob và cs là những người đầu tiên chú ý đến tình trạng tăng cholesterol máu trên bệnh nhân vảy nến và có thể giảm triệu chứng lâm sàng bằng cách giảm nồng độ cholesterol. Cùng năm đó, Lacroix phát hiện lượng cholesterol đáng kể trong các mảng vảy nến. Tác giả này cho thấy nồng độ cholesterol huyết thanh tăng ở 40% bệnh nhân, chỉ số này cao hơn 200mg% và giả thiết rằng vảy nến có thể là một dạng đào thải cholesterol qua da.

Vào những năm 30 của thế kỷ trước, Rutz và Burger xem vảy nến như một “dạng lắng đọng lipid” và đặt giả thuyết rằng những tế bào biểu mô ruột non, giống như các tế bào sừng vảy nến, chứa lượng lớn lipid có thể cản trở sự hấp thu lipid qua thành ruột non.

Năm 1963, báo cáo của Melczer cho thấy vảy nến có nguyên nhân từ bất thường chuyển hóa chất béo. Tác giả đã phát hiện sự biến đổi thành phần phospholipids trong thương tổn vảy nến và cho rằng quá trình viêm, sung huyết, và á sừng do sự lắng đọng lipid ở hệ thống lưới - nội mô.

Hơn nữa, những bất thường chuyển hóa lipid nguyên phát và thứ phát cho thấy sự liên quan chặt chẽ với vảy nến, kết quả này dựa trên quan sát cho thấy mỗi ngày có 10 - 20g vảy, chứa khoảng 10% lipid, bong ra từ thương tổn vảy nến.

Dữ liệu trên y văn chỉ ra rằng những rối loạn chuyển hóa lipid có thể xảy ra một cách đa dạng, nhưng kết quả không phải luôn mang tính hằng định. Sự khác nhau có thể đến từ những biến đổi nhanh chóng nồng độ lipid huyết thanh và ảnh hưởng của chế độ ăn, mùa, chủng tộc, di truyền hay hormone cũng như những yếu tố khác chưa được biết đến.

Dữ liệu nghiên cứu liên quan đến những vấn đề nói trên có thể chia thành 4 nhóm chủ đề chính: (1) nghiên cứu về bản chất của lipid bề mặt da, chủ yếu tập trung vào acid béo và cholesterol; (2) nghiên cứu trên lipid lớp thượng bì; (3) nghiên cứu LDL-C ở da vảy nến; và (4) nghiên cứu lipid huyết thanh [50].

Những nghiên cứu hiện nay xác định sự bất thường nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến. Mặc dù mối tương quan giữa bất thường nồng độ lipid và vảy nến đã được báo cáo từ lâu, người ta vẫn chưa rõ bất thường lipid đến từ quá trình bệnh vảy nến hay là nguyên nhân làm khởi phát bệnh mạn tính này. Hiện nay vấn đề này vẫn đang được bàn luận và các nghiên cứu vẫn liên tục được công bố, điều đó cho thấy lĩnh vực này vẫn còn mới mẻ và cần được làm sáng tỏ nhiều hơn nữa (**Bảng 1.7**).

**Bảng 1.7. Một số nghiên cứu về rối loạn lipid máu liên quan đến vẩy nến**

| Stt | Tác giả                     | Tài liệu tham khảo                                     | Mô tả kết quả  | Đặc điểm nhóm nghiên cứu                           |
|-----|-----------------------------|--|--|--|
| 1.  | Ghafoor R et al [51]        | J Coll Physicians Surg Pak 2015                        | Cholesterol TP, TG, LDL-C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng  | 128 bệnh nhân vẩy nến và 128 người nhóm chứng      |
| 2.  | Santos- Juanes J et al [52] | Dermatology 2015                                       | Tỷ lệ rối loạn cholesterol TP và LDL-C cao hơn so với nhóm chứng. Tỷ lệ rối loạn TG và HDL-C không khác biệt. Rối loạn lipid máu không liên quan đến thời gian bệnh. | 661 bệnh nhân vẩy nến mảng và 661 người nhóm chứng |
| 3.  | Salihbegovic EM et al [53]  | Mater Sociomed 2015                                    | Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 62,85%   | 70 bệnh nhân vẩy nến                               |
| 4.  | Fahad Al Harthi et al [54]  | Disease Markers 2014                                   | Cholesterol TP, TG, LDL-C, tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng  | 94 bệnh nhân vẩy nến và 100 người nhóm chứng       |
| 5.  | Ma C et al [55]             | J Eur Acad Dermatol Venereol 2014                      | Vẩy nến không liên quan đến rối loạn lipid   | 353 bệnh nhân vẩy nến và 13.065 người nhóm chứng   |
| 6.  | Jamil A et al [56]          | Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2014 | Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 55,8%  | 120 bệnh nhân vẩy nến                              |

| <b>Stt</b> | <b>Tác giả</b>                | <b>Tài liệu tham khảo</b>           | <b>Mô tả kết quả</b>   | <b>Đặc điểm nhóm nghiên cứu</b>                  |
|------------|-------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| 7.         | Taheri Sarvtin M et al [57]   | Arch Iran Med 2014                  | Cholesterol TP, TG, LDL-C, VLDL-C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng  | 50 bệnh nhân vẩy nến mảng và 50 người nhóm chứng |
| 8.         | El Asmi MA et al [58]         | Clin Lab 2014                       | TG, LDL-C, VLDL-C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng  | 91 bệnh nhân vẩy nến và 91 người nhóm chứng      |
| 9.         | Nemati H et al [59]           | Cell Biochem Funct 2013             | Cholesterol TP, LDL-C, VAP-1, Apo B, tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C, tỷ lệ LDL-C/HDL-C, tỷ lệ Apo B/Apo A1 cao hơn so với nhóm chứng | 90 bệnh nhân vẩy nến và 90 người nhóm chứng      |
| 10.        | Trương Lê Anh Tuấn và cs [60] | Y học TP. Hồ Chí Minh 2012          | Cholesterol TP, TG, LDL-C, HDL-C không có sự khác biệt.  | 100 bệnh nhân vẩy nến và 100 người nhóm chứng    |
| 11.        | Bhat RM et al [61]            | Psoriasis: Targets and Therapy 2012 | TG cao hơn so với nhóm chứng. Cholesterol TP, LDL-C, HDL-C không có sự khác biệt.  | 20 bệnh nhân vẩy nến và 20 người nhóm chứng      |
| 12.        | Bajaj et al. [62]             | J Pak Med Assoc 2009                | Cholesterol TP, TG, LDL-C cao hơn so với nhóm chứng. VDLLc và HDL-C không có sự khác biệt.                                       | 158 bệnh nhân vẩy nến và 79 người nhóm chứng     |
| 13.        | Toker et al. [63]             | Cell Biochem Funct 2009             | Không có sự khác biệt về nồng độ lipid, MDA và TAO. Tăng hoạt tính huyết thanh của PON1, sodium-stimulated PON1 và ARE           | 30 bệnh nhân vẩy nến và 23 người nhóm chứng      |

| <b>Stt</b> | <b>Tác giả</b>       | <b>Tài liệu tham khảo</b> | <b>Mô tả kết quả</b>   | <b>Đặc điểm nhóm nghiên cứu</b>                     |
|------------|----------------------|---------------------------|--|---|
| 14.        | Gisondi et al. [64]  | Dermatology 2009          | Mức độ nặng và thời gian bệnh vẩy nến là những yếu tố nguy cơ cứng động mạch và xơ vữa động mạch   | 39 bệnh nhân vẩy nến và 38 người nhóm chứng         |
| 15.        | Brauchli et al [65]. | Br J Dermatol 2009        | Không có mối liên quan giữa nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hay thiếu máu thoáng qua với vẩy nến. Chỉ có bệnh nhân trẻ với vẩy nến nặng làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim | 36.702 bệnh nhân vẩy nến và 36.702 người nhóm chứng |
| 16.        | Yalcin et al. [66]   | JEADV 2009                | Không có tương quan giữa PASI và chất chỉ điểm xơ vữa động mạch dưới lâm sàng, 13 bệnh nhân quá cân, 7 béo phì; 9 bệnh nhân có rối loạn lipid                      | 28 bệnh nhân vẩy nến                                |
| 17.        | Wu et al. [67]       | JDD 2008                  | Tỷ lệ đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến cao hơn nhóm chứng   | 1.127 bệnh nhân vẩy nến và 1.127 người nhóm chứng   |
| 18.        | Cohen et al. [68]    | Dermatology 2008          | Tỷ lệ bệnh tim thiếu máu, đái tháo đường, tăng huyết áp và béo phì tăng. Cholesterol TP, TG tăng và HDL-C giảm   | 16.851 bệnh nhân vẩy nến và 48.681 người nhóm chứng |
| 19.        | Dreiherr et al. [69] | Acta Derm Venereol 2008   | Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến cao hơn nhóm chứng  | 10.669 bệnh nhân vẩy nến và 22.996 người nhóm chứng |

| Stt | Tác giả             | Tài liệu tham khảo | Mô tả kết quả  | Đặc điểm nhóm nghiên cứu                             |
|-----|---------------------|--------------------|--|--|
| 20. | Kaye et al. [70]    | Br J Dermatol 2008 | Tăng nguy cơ đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu ngoại biên và đột quỵ ở bệnh nhân vảy nến  | 44.164 bệnh nhân vảy nến và 219.784 người nhóm chứng |
| 21. | Tam et al. [71]     | Rheumatology 2008  | Tỷ lệ đái tháo đường và tăng huyết áp, tỷ lệ cholesterol TP, LDL-C, cholesterol TP/LDL-C ở bệnh nhân vảy nến cao hơn. Tỷ lệ HDL-C, ApoA1, ApoB, ApoB/ApoA1 ở bệnh nhân vảy nến thấp hơn                    | 102 bệnh nhân vảy nến khớp và 82 người nhóm chứng    |
| 22. | Ludwig et al. [72]  | Br J Dermatol 2007 | Tăng tỷ lệ và độ nặng của calci hóa mạch vành  | 32 bệnh nhân vảy nến và 32 người nhóm chứng          |
| 23. | Akhyani et al. [73] | JEADV 2007         | Tăng cholesterol TP, LDL-C, TG   | 50 bệnh nhân vảy nến                                 |
| 24. | Gisoni et al. [74]  | Br J Dermatol 2007 | Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân vảy nến cao hơn và có tương quan với thời gian bệnh   | 338 bệnh nhân vảy nến và 334 người nhóm chứng        |
| 25. | Huerta et al. [75]  | Arch Dermatol 2007 | Rối loạn da, nhiễm trùng da và hút thuốc lá là những yếu tố nguy cơ vảy nến; stress, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, bệnh tim mạch hay viêm khớp dạng thấp không phải là yếu tố nguy cơ | 3.994 bệnh nhân vảy nến và 10.000 người nhóm chứng   |

| <b>Stt</b> | <b>Tác giả</b>       | <b>Tài liệu tham khảo</b> | <b>Mô tả kết quả</b>   | <b>Đặc điểm nhóm nghiên cứu</b>  |
|------------|----------------------|---------------------------|--|--|
| 26.        | Setty et al. [76]    | Arch Intern Med 2007      | Nhiều chỉ số lipid là yếu tố nguy cơ chính phát triển vảy nến  | 116.608 bệnh nhân lúc đầu nghiên cứu/892 trường hợp vảy nến mới  |
| 27.        | Shapiro et al. [77]  | J Am Acad Dermatol 2007   | Mối liên quan giữa đái tháo đường, xơ vữa động mạch và vảy nến, nhất là ở bệnh nhân nữ tuổi 35-55                                      | 46.095 bệnh nhân vảy nến và 1.579.037 người nhóm chứng   |
| 28.        | Javidi Z et al [78]  | Indian J Dermatol 2007    | Cholesterol TP, TG, LDL-C, cao hơn so với nhóm chứng. HDL-C không có sự khác biệt.   | 60 bệnh nhân vảy nến và 120 người nhóm chứng   |
| 29.        | Sommer et al. [79]   | Arch Dermatol Res 2006    | Tăng lipid máu, tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa và hút thuốc lá thường gặp hơn ở bệnh nhân vảy nến | 625 bệnh nhân vảy nến  |
| 30.        | Gelfand et al. [80]  | JAMA 2006                 | Vảy nến có thể là yếu tố nguy cơ độc lập của nhồi máu cơ tim. RR cao hơn ở bệnh nhân trẻ với vảy nến nặng                              | 556.995 người nhóm chứng và 127.139 bệnh nhân vảy nến nhẹ và 3.837 bệnh nhân vảy nến nặng                            |
| 31.        | Mallbris et al. [81] | J Am Acad Dermatol 2006   | Cholesterol TP, VLDL-C, HDL-C, Apo A1, Apo B và CRP tăng so với nhóm chứng   | 200 bệnh nhân vảy nến và 285 người nhóm chứng  |
| 32.        | Neimann et al. [82]  | J Am Acad Dermatol 2006   | Mối liên quan giữa đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu, hút thuốc lá và tăng BMI với vảy nến nhẹ và nặng                     | 127.706 bệnh nhân vảy nến nhẹ và 465 252 người nhóm chứng<br>3.854 bệnh nhân vảy nến nặng và 14.065 người nhóm chứng |

| Stt | Tác giả                         | Tài liệu tham khảo      | Mô tả kết quả  | Đặc điểm nhóm nghiên cứu  |
|-----|---------------------------------|-------------------------|--|---|
| 33. | Herron et al. [83]              | Arch Dermatol 2005      | Bệnh nhân béo phì và hút thuốc lá nhiều hơn  | 557 bệnh nhân vẩy nến ở cơ sở dữ liệu UPI, 4.080 người nhóm chứng, 17.378 ở cơ sở dữ liệu NPF |
| 34. | Tarek & Said [84]               | Journal of PALD 2005    | Giảm HDL-C, GpX và SOD, tăng xơ vữa động mạch qua hình ảnh siêu âm mạch máu  | 30 bệnh nhân vẩy nến và 20 người nhóm chứng   |
| 35. | Reynoso-von Dratlen et al. [85] | J Am Acad Dermatol 2003 | Giảm HDL-C   | 22 bệnh nhân vẩy nến và 22 người nhóm chứng   |
| 36. | Rocha Pereira et al. [86]       | Clin Chim Acta 2001     | Tăng cholesterol TP, TG, LDL-C, VLDL-C, Apo A1, Apo B, Lp(a) và LDL-C/cholesterol TP; giảm HDL-C, HDL-C/cholesterol TP | 24 bệnh nhân vẩy nến hoạt động và 24 bệnh nhân vẩy nến ổn định, 40 người nhóm chứng           |

*Ghi chú:* MDA, malondialdehyde; TAO, total antioxidant activity; SOD, superoxide dismutase; GPx, glutathione peroxidase; PON1, Paraoxonase-1. VAP-1, vascular adhesion protein-1

### 1.3. Vai trò của nhóm statin trong da liễu

#### 1.3.1. Đại cương về nhóm statin

##### 1.3.1.1. Các thuốc nhóm statin

Nhóm thuốc statin gồm những chất ức chế cạnh tranh enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, đây là enzym có vai trò trong tổng hợp cholesterol, chuyển HMG-CoA thành mevalonate. Theo thứ tự được FDA Hoa Kỳ công nhận, nhóm statin bao gồm lovastatin



(Mevacor), pravastatin (Pravachol), simvastatin (Zocor), fluvastatin (Lescol), atorvastatin (Lipitor), rosuvastatin (Crestor), và pitavastatin (Livalo) [87] (**xem bảng 1.8.**). Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn simvastatin cho mục tiêu thử nghiệm lâm sàng vì thuốc này được sử dụng nhiều trên thực tế và có hiệu quả cao, đồng thời chi phí thấp hơn những thuốc khác.

Một mình tác dụng hạ lipid máu không đem lại hiệu quả toàn diện trong phòng ngừa bệnh mạch vành. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng statin có tác dụng tương tự với isoprenoid (chất gắn lipid tạo tín hiệu nội bào), tạo tương tác giúp ổn định mảng xơ vữa, tăng cường chức năng nội mạc, giảm viêm và stress oxy hóa, và ức chế sự hình thành huyết khối. Statin cũng cho thấy tác dụng có lợi trên hệ miễn dịch, hệ thần kinh trung ương và xương [88].

**Bảng 1.8. Tính chất dược lý các thuốc nhóm Statin [87]**

| Tính chất                            | Lovastatin   | Pravastatin  | Simvastatin | Atorvastatin | Fluvastatin   | Rosuvastatin  | Pitavastatin  |
|--------------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Liều tối đa (mg/ngày)                | 80           | 80           | 40*         | 80           | 80            | 40            | 4             |
| Giảm LDL tối đa (%)                  | 40           | 30           | >40         | >40          | 40            | >40           | >40           |
| Liều làm giảm > 40% LDL (mg/ngày)    | Không rõ     | Không rõ     | >40         | >20          | Không rõ      | >5            | 4             |
| Mức giảm LDL với liều 40 mg/ngày (%) | 34           | 34           | 41          | 50           | 24            | 63            | Không rõ      |
| Mức giảm triglycerid (%)             | 5-22         | 7-10         | 10-20       | 16-26        | 8-12          | 16-28         | 14-22         |
| Mức tăng HDL (%)                     | 6-18         | 6-8          | 6-8         | 4-6          | 6-10          | 8-10          | 4-8           |
| Thời gian bán hủy (giờ)              | 2            | 1-2          | 1-2         | 14           | 1.2           | 20            | 11            |
| Ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu | Tăng hấp thu | Giảm hấp thu | Không       | Không        | Không đáng kể | Không đáng kể | Không đáng kể |
| Xuyên qua hệ thần kinh trung ương    | Có           | Không        | Có          | Không        | Không         | Có            | Không         |
| Sinh khả dụng                        | <5           | 17           | <5          | 14           | 24            | 20            | 51            |
| Bài tiết qua thận (%)                | 10           | 20           | 13          | 2            | <6            | 28            | 15            |

|            |        |           |        |        |        |        |                  |
|------------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| Chuyển hóa | CYP3A4 | Sulfation | CYP3A4 | CYP3A4 | CYP2C9 | CYP2C9 | CYP2C9 và<br>2C8 |
|------------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|------------------|

### 1.3.1.2. Chỉ định trên lâm sàng [88]

- Tăng cholesterol máu: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát (type IIa và IIb) triglyceride giảm ít.

- Dự phòng tiên phát (cấp 1) biến cố mạch vành: Ở người tăng cholesterol máu mà không có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về mạch vành, chỉ định các chất ức chế HMG-CoA reductase nhằm:

- + Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
- + Giảm nguy cơ phải làm các thủ thuật tái tạo mạch vành tim.
- + Giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch.

- Xơ vữa động mạch: Ở người tăng cholesterol máu có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, kể cả nhồi máu cơ tim trước đó, chỉ định các chất ức chế HMG-CoA reductase nhằm:

- + Làm chậm tiến triển xơ vữa mạch vành.
- + Giảm nguy cơ biến cố mạch vành cấp.

### 1.3.1.3. Chống chỉ định và việc sử dụng thuốc trong thai kỳ

Nên tránh sử dụng statin ở những bệnh nhân mắc cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Chống chỉ định sử dụng statin trên người có bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase gan kéo dài, nghiện rượu. Các nhà sản xuất khuyến cáo nên bắt đầu với liều thấp nhất có thể như cảnh báo với bệnh nhân suy thận nặng [87],[89].

Statin chống chỉ định ở phụ nữ mang thai hoặc có khả năng có thai vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính

sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai [87],[89]. Các dữ liệu trên người còn hạn chế. Ở chuột, statin làm giảm trọng lượng thai, cốt hóa xương muộn, giảm khả năng sống và tăng nguy cơ chết cho mẹ [87].

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú [89]

#### *1.3.1.4. Tác dụng phụ*

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần suất gặp tác dụng không mong muốn ở mọi statin tương tự như nhau và bệnh nhân cần phải được theo dõi trong suốt quá trình điều trị [89]. Một trong những tác dụng phụ thường gặp nhất của statin là độc tính cho gan. Tăng enzym SGOT và/hoặc SGPT không triệu chứng gấp 3 lần giới hạn bình thường xảy ra ở < 1% bệnh nhân điều trị bằng statin [90]. Do đó, chống chỉ định tuyệt đối sử dụng statin trên những bệnh nhân có bệnh gan cấp và mạn tính và cần phải xét nghiệm chức năng gan cơ bản trước khi tiến hành điều trị. Nên ngưng thuốc nếu enzym gan tăng gấp hơn 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường [91].

Một tác dụng phụ khác của statin là độc tính cho cơ. Đau cơ xảy ra trong khoảng 1,5 - 3% trường hợp, viêm cơ gặp ở 0,3 - 2,2 trên 1 triệu trường hợp sử dụng statin. Ly giải cơ vân có thể đe dọa tính mạng và vì vậy người ta khuyến cáo bệnh nhân điều trị statin nếu bị đau cơ nên được định lượng enzym creatine kinase huyết thanh để theo dõi [90].

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochromCYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (>1g/ngày) [89].

Tại Việt Nam, nhóm thuốc statin hiện đang lưu hành dưới dạng chế phẩm đơn thành phần (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin) và chế phẩm phối hợp (phối hợp simvastatin với ezetimib hoặc atorvastatin với amlodipin). Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế cũng đã có công văn số 5074/ QLD-ĐK, ngày 5 tháng 4 năm 2013 về việc cập nhật thông tin dược lý thuốc nhóm statin [92].

#### *1.3.1.5. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng [87],[89],[92]*

- Không cần theo dõi định kỳ chức năng gan mà chỉ khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

- Cân nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

- + Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

- + Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

#### *1.3.2. Ứng dụng statin trong da liễu*

Ngoài tác dụng hạ lipid máu, statin còn có nhiều tác dụng quan trọng khác, nhất là điều hòa miễn dịch kháng viêm. Dựa trên những tác dụng này,

về mặt lý thuyết cũng như từ kết quả những nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng, statin cho thấy nhiều tiềm năng ứng dụng trong chuyên ngành da liễu như điều trị và hỗ trợ điều trị một số bệnh tự miễn, viêm da, bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ, bạch biến, thuyên tắc cholesterol, u mỡ (lipoma), ban vàng (xanthelasma), u sợi thần kinh, ngứa do tăng ure, HIV, rậm lông, kháng nấm, bào chế thuốc bôi...[17],[18],[19].

**Bảng 1.9. Các bệnh da viêm có thể đáp ứng với statin [18]**

| <b>Những bệnh đã có bằng chứng trên người</b> | <b>Những bệnh được giả thuyết bằng cơ chế</b> | <b>Những bệnh có tiềm năng</b> |
|---|---|--------------------------------|
| Lupus đỏ hệ thống                             | Vảy nến                                       | Mụn trứng cá                   |
| Rụng tóc toàn thể                             | Viêm da cơ địa                                | Trứng cá đỏ                    |
| Viêm khớp dạng thấp                           | Mày đay vô căn mạn tính                       | Bạch biến                      |
|   | Lymphoma da tế bào T                          | Viêm mạch                      |
|   | Xơ cứng bì                                    | Henoch-Schonlein               |
|   | Viêm da tiếp xúc dị ứng                       | U hạt Wegener                  |
|   | Bệnh cơ quan ghép chống vật chủ               |                                |
|   | Da vẩy nổi                                    |                                |
|   | Mastocytosis                                  |                                |
|   | Mày đay sắc tố                                |                                |
|   | Mastocytosis bóng nước                        |                                |

### **1.3.3. Một số nghiên cứu sử dụng statin trong điều trị vảy nến**

Dựa vào cơ chế bệnh vảy nến, về mặt sinh học statin có thể có ích trong

điều trị vảy nến thông qua những tác động điều hòa miễn dịch kháng viêm. Chẳng hạn, statin điều hòa xuống các phân tử kết dính như LFA-1 (là mục tiêu điều trị của efalizumab). Statin cũng ức chế sản xuất các cytokine viêm như TNF- $\alpha$  (là mục tiêu điều trị của infliximab, entanercept, adalimumab). Hơn nữa, statin ức chế sản xuất IL-17 (là mục tiêu điều trị của thuốc mới hiện đang trong thử nghiệm lâm sàng pha 3). Cuối cùng, statin ức chế sự hoạt hóa và di chuyển của tế bào Th-1, đây là tế bào đóng vai trò chính trong sinh bệnh học vảy nến [93]. Xem xét tính an toàn và chi phí - hiệu quả của statin, cho thấy cần thiết phải nghiên cứu giả thuyết statin đóng vai trò kép trong vảy nến, vừa phòng ngừa và điều trị xơ vữa động mạch thông qua tác dụng hạ lipid máu vừa điều trị vảy nến thông qua đặc tính điều hòa miễn dịch kháng viêm.

Trên y văn, chúng tôi thấy có một số báo cáo về sử dụng statin điều trị vảy nến. Một nghiên cứu ở Nga sử dụng simvastatin đơn trị [20] trong khi một nghiên cứu ở Iran sử dụng simvastatin kết hợp một corticosteroid bôi tại chỗ [22] để điều trị vảy nến mảng. Cả 2 nghiên cứu đều cho kết quả khả quan nhưng không đánh giá sự thay đổi chỉ số lipid. Tuy nhiên một nghiên cứu ở Đức lại không thấy hiệu quả điều trị vảy nến của simvastatin, có lẽ do cỡ mẫu nhỏ [94].

Một nghiên cứu khác cũng tiến hành tại Nga đánh giá hiệu quả và tính an toàn của artovastatin trong điều trị 63 bệnh nhân vảy nến có tăng huyết áp. Các chỉ số lâm sàng (PASI, DLQI, PDI và SF 36) và cận lâm sàng (IL 10, TNF, hsCRP, rc TNF, LFA 1) được đánh giá trước điều trị và 6 tháng sau điều trị. Kết quả cho thấy atorvastatin có hiệu quả và an toàn trong điều trị vảy nến kèm tăng huyết áp [21].

Ở một phương diện khác, có một báo cáo trường hợp bùng phát vảy nến bởi statin [95]. Một nghiên cứu cho thấy lovastatin đường uống không có hiệu quả trên diễn tiến vảy nến ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu,

nhưng có thể gây hồng ban nhiễm độc. Lovastatin bôi gây tăng sản thượng bì, hồng ban, tróc vảy, và tăng tổng hợp DNA ở chuột đực không lông [96].

Tóm lại, hiệu quả của statin trong điều trị vẩy nến cần được nghiên cứu nhiều và chặt chẽ hơn nữa.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Các bệnh nhân vẩy nến đến khám tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2011 - 12/2014.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán [27],[32],[35]**

Chẩn đoán bệnh vẩy nến chủ yếu dựa vào lâm sàng, cụ thể thương tổn là mảng hồng ban tróc vảy có  $\geq 1$  trong các tính chất gọi ý:

- Phân bố đối xứng
- Ở mặt duỗi chi
- Dấu hiệu Auspitz
- Thương tổn giới hạn rõ
- Vẩy trắng bạc

Những trường hợp không điển hình, chúng tôi dựa vào hình ảnh mô bệnh học.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

###### **2.1.2.1. Đối với mục tiêu 1:**

- Bệnh nhân đến khám hay nhập viện tại BV Da liễu được chẩn đoán vẩy nến.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

###### **2.1.2.2. Đối với mục tiêu 2:**

- Nhóm bệnh: bệnh nhân đến khám hay nhập viện tại BV Da liễu được chẩn đoán vẩy nến.

- Nhóm chứng: người bình thường đến khám để xóa nốt ruồi hoặc người bình thường khỏe mạnh tình nguyện muốn xét nghiệm kiểm tra đường huyết, lipid máu. Nhóm chứng được mời ngẫu nhiên có chú ý đến giới và tuổi cho phù hợp với nhóm bệnh.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

### *2.1.2.3. Đối với mục tiêu 3:*

- Bệnh nhân đến khám hay nhập viện tại BV Da liễu được chẩn đoán vảy nến mảng.

- Tuổi  $\geq 18$ .

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ**

*Cho cả 3 mục tiêu:*

- Người có bệnh gây tăng lipid máu thứ phát như: nhược giáp, hội chứng thận hư, suy thận mạn, bệnh mô liên kết.

- Trong vòng 6 tháng có sử dụng các thuốc: ức chế beta, thiazide, corticosteroid, retinoid, cyclosporin, và những thuốc hạ lipid máu.

- Có thai hoặc đang cho con bú.

Đối với các bệnh nhân trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, thêm tiêu chuẩn loại trừ là có chống chỉ định sử dụng simvastatin và Daivobet® [60]:

- Quá mẫn với thành phần của thuốc (simvastatin, calcipotriol và betamethasone dipropionate).

- Bệnh gan tiến triển hay tăng men gan (SGOT, SGPT) dai dẳng không rõ nguyên nhân.

- Bệnh nhân có tiền sử bệnh cơ.

- Nghiện rượu nặng.

- Suy thận.



## 2.2. Vật liệu nghiên cứu

- Thuốc uống Simvastatin STADA® do công ty Stada-VN sản xuất. Quy cách : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ. Mỗi viên nén bao phim Simvastatin STADA® 20 mg chứa: simvastatin 20 mg, tá dược vừa đủ 1 viên.

- Thuốc bôi Daivobet® do công ty Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S - Đan Mạch sản xuất. Mỗi tuýp thuốc 30g, dạng mỡ, có thành phần là calcipotriol 50 µg/g và betamethasone dipropionate 500 µg/g.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu

2.3.1.1. Đối với mục tiêu 1: mô tả cắt ngang, tiến cứu, lấy cỡ mẫu thuận tiện từ tháng 01/2011 đến 12/2014.

2.3.1.2. Đối với mục tiêu 2: mô tả cắt ngang, tiến cứu, cỡ mẫu ước lượng theo công thức sau đây [97]:

$$m = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\lambda)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})} + z_{1-\beta}\sqrt{\lambda\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{\lambda(\pi_2 - \pi_1)^2}$$

- $\lambda$ : hệ số mẫu. Chọn  $\lambda = 1$ .
- $\pi_1$ : tỷ lệ bệnh nhân vảy nến bị rối loạn lipid máu. Trong nghiên cứu thử của chúng tôi trên 50 bệnh nhân vảy nến, tỷ lệ này là 50%.
- $\pi_2$ : tỉ lệ người trong nhóm chứng bị rối loạn lipid máu. Trong nghiên cứu thử của chúng tôi trên 50 người bình thường, tỷ lệ này là 30%.
- $\bar{\pi} = (\pi_1 + \pi_2)/2 = 40\%$
- $\alpha$ : sai lầm loại I (hay còn gọi là mức ý nghĩa mà chúng ta muốn có trong nghiên cứu, thường  $\alpha = 0,05$ )  $\rightarrow z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .
- $\beta$ : sai lầm loại II (sai lầm loại II khoảng 5 - 10% tương ứng với năng lực

90 - 95%)  $\rightarrow z_{1-\beta} = 1,28$ .

- Thay vào công thức, ta được **n = 128**.

**2.3.1.3. Đối với mục tiêu 3:** thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh, cỡ mẫu ước lượng theo công thức sau đây [97]:

$$m = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\lambda)\bar{\pi}(1-\bar{\pi})} + z_{1-\beta}\sqrt{\lambda\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{\lambda(\pi_2 - \pi_1)^2}$$

- $\lambda$ : hệ số mẫu. Chọn  $\lambda = 1$ .
- $\pi_1$ : tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-75 sau 8 tuần điều trị simvastatin + bôi mỡ Daivobet<sup>®</sup>. Trong nghiên cứu thử của chúng tôi trên 10 bệnh nhân, tỷ lệ này là 80%.
- $\pi_2$ : tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-75 sau 8 tuần điều trị bôi mỡ Daivobet<sup>®</sup> đơn thuần. Trong nghiên cứu thử của chúng tôi trên 10 bệnh nhân, tỷ lệ này là 40%.
- $\bar{\pi} = (\pi_1 + \pi_2)/2 = 60\%$
- $\alpha$ : sai lầm loại I (hay còn gọi là mức ý nghĩa mà chúng ta muốn có trong nghiên cứu, thường  $\alpha = 0,05$ )  $\rightarrow z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .
- $\beta$ : sai lầm loại II (sai lầm loại II khoảng 5 - 10% tương ứng với năng lực 90 - 95%)  $\rightarrow z_{1-\beta} = 1,28$ .
- Thay vào công thức, ta được **n = 30**.

### **2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu**

#### **2.3.2.1. Chọn lựa bệnh nhân vào nghiên cứu:**

- Khám sàng lọc để xác định bệnh.
- Bệnh nhân ký tên vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu chung, hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm.

2.3.2.2. Hỏi bệnh sử để thu thập các biến số sau đây:

- Tuổi
- Giới tính: nam - nữ
- Nghề nghiệp
- Trình độ học vấn: mù chữ, cấp 1, cấp 2, cấp 3, đại học/cao đẳng.
- Hoạt động thể lực được định nghĩa là tập thể dục và/hay thể hình dẫn đến tăng thông khí hay thân nhiệt trong thời gian ít nhất là 30 phút. Có 3 mức độ hoạt động thể lực dựa theo số lần mỗi tuần [81]:
  - + Không đều
  - + 1 lần/tuần
  - + > 1 lần/tuần
- Hút thuốc lá được phân thành 4 mức độ [81]:
  - + Không bao giờ
  - + Hàng ngày
  - + thỉnh thoảng
  - + Trước đây
- Uống rượu bia được phân thành 5 mức độ dựa theo số lần uống mỗi tháng [81]:
  - + Không bao giờ
  - + 1 lần/tháng
  - + 2 - 4 lần/tháng
  - + 2 - 3 lần/tuần
  - + > 3 lần/tuần
- Tiền sử gia đình vảy nến: cha, mẹ, anh/chị/em ruột.
- Thời gian bệnh (năm)
- Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn [3]:

- + Nhiễm trùng: ghi nhận qua hỏi bệnh sử, diễn tiến bệnh liên quan đến một ổ nhiễm trùng như viêm hầu họng, áp xe răng, viêm mô tế bào, chốc...
  - + Yếu tố nội tiết: ghi nhận qua hỏi bệnh sử hoặc bệnh nhân được chẩn đoán trước đó, diễn tiến bệnh liên quan đến hạ canxi máu, có thai.
  - + Stress tâm lý: ghi nhận qua hỏi bệnh sử, diễn tiến bệnh liên quan đến một trong các tình trạng stress tâm lý như lo lắng, căng thẳng, buồn bã...
  - + Sử dụng thuốc: ghi nhận qua hỏi bệnh sử, diễn tiến bệnh liên quan đến sử dụng thuốc như lithium, interferons, chẹn  $\beta$ , kháng sốt rét, ngưng corticosteroid đột ngột...
  - + Uống rượu bia, hút thuốc lá: ghi nhận qua hỏi bệnh sử.
- Các phương pháp điều trị trước đây.

### 2.3.2.3. Khám lâm sàng để thu thập các biến số sau đây:

- Chỉ số khối cơ thể (BMI) = cân nặng (kg)/chiều cao (m)<sup>2</sup>. BMI được phân loại theo Tổ chức Y tế thế giới và Viện Dinh dưỡng quốc gia như sau:

**Bảng 2.1. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI [98]**

| Tình trạng dinh dưỡng | Chỉ số BMI           |
|-----------------------|----------------------|
| <b>Gầy</b>            | <b>&lt; 18,50</b>    |
| - Gầy độ 1            | 17,00 - 18,49        |
| - Gầy độ 2            | 16,00 - 16,99        |
| - Gầy độ 3            | < 16,00              |
| <b>Bình thường</b>    | <b>18,50 - 24,99</b> |
| <b>Thừa cân</b>       | <b>≥ 25,00</b>       |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| - Tiền béo phì   | 25,0 - 29,99              |
| - Béo phì  | $\geq 30,00$              |
| + Béo phì độ 1   | 30,00 - 34,99             |
| + Béo phì độ 2   | 35,00 - 39,99             |
| + Béo phì độ 3   | $\geq 40,00$              |
| <hr/>  |                           |
| - <i>Thể lâm sàng</i> : vảy nến thông thường, đỏ da toàn thân, vảy nến mũ, viêm khớp vảy nến.                          |                           |
| - <i>Các đặc điểm lâm sàng</i> : phân bố thương tổn; vị trí đặc biệt: da đầu, móng, nếp gấp, khớp; hiện tượng Koebner. |                           |
| - <i>Diện tích vùng da bệnh (BSA)</i> được phân độ như sau:  |                           |
| + mức độ nhẹ:  | $BSA < 10\%$              |
| + mức độ vừa:  | $10\% \leq BSA \leq 30\%$ |
| + mức độ nặng:   | $BSA > 30\%$              |
| - <i>Chỉ số độ nặng vảy nến (PASI)</i> được phân độ như sau:   |                           |
| + mức độ nhẹ:  | $PASI < 10$               |
| + mức độ vừa:  | $10 \leq PASI < 20$       |
| + mức độ nặng:   | $PASI \geq 20$            |

Tính mức độ cải thiện chỉ số PASI (%) = (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị) x 100%/PASI trước điều trị

Đánh giá kết quả điều trị theo 5 mức độ: [24]

- + Rất tốt: PASI giảm 100%
- + Tốt: PASI giảm 75% - 99%
- + Khá: PASI giảm 50% - < 75%
- + Vừa: PASI giảm 25% - < 50%
- + Kém, không kết quả: PASI giảm < 25%

- *Chỉ số IGA 2011* được phân độ như sau:

- + Sạch thương tổn: 0
- + Gần sạch thương tổn: 1
- + Nhẹ: 2
- + Trung bình: 3
- + Nặng: 4

#### 2.3.2.4. Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Máu tĩnh mạch được lấy buổi sáng lúc đói (bữa ăn cuối cách 12 tiếng) để đo SGOT, SGPT, nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C. Các chỉ số nói trên được tính bằng máy xét nghiệm sinh hoá tự động HumaStar 600 với Phép đo động học Enzyme (Enzyme Kinetic) để định lượng SGOT, SGPT và phép đo điểm cuối (Endpoint) để định lượng nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C.
- Rối loạn lipid máu được định nghĩa theo ATP III (2001) khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau [10]:
  - + Cholesterol TP  $\geq 6,20$  mm/L
  - + TG  $\geq 2,26$  mm/L
  - + LDL-C  $\geq 4,13$  mm/L
  - + HDL-C  $< 1,03$  mm/L
- Các xét nghiệm được tiến hành tại Khoa xét nghiệm - BV Da liễu TP.HCM.

### 2.3.3. Điều trị và theo dõi điều trị trong thử nghiệm lâm sàng

#### 2.3.3.1. Chia nhóm nghiên cứu:

Bệnh nhân vảy nến sau khi có kết quả xét nghiệm lipid máu sẽ được chia thành 2 nhóm theo lựa chọn ngẫu nhiên:

- *Nhóm 1:* 30 bệnh nhân được điều trị bằng uống simvastatin 20mg, liều 1v x 2 lần/ngày kết hợp bôl Daivobet<sup>®</sup> 2 lần/ngày lên vùng thương tổn.
- *Nhóm 2:* 30 bệnh nhân được điều trị bằng bôl Daivobet<sup>®</sup> 2 lần/ngày lên vùng thương tổn.

Cả 2 nhóm được theo dõi và hướng dẫn như nhau về chế độ ăn uống, kiêng rượu, thuốc lá...

### 2.3.3.2. Chế độ theo dõi điều trị:

- Tái khám mỗi 4 tuần: ghi nhận diễn biến lâm sàng của bệnh, tác dụng phụ của thuốc.
- Xét nghiệm SGOT, SGPT mỗi 4 tuần ở cả 2 nhóm.
- Ngưng thuốc simvastatin nếu men gan tăng so với giới hạn trên của mức bình thường.
- Làm xét nghiệm định lượng creatin kinase huyết thanh nếu bệnh nhân có dấu hiệu đau cơ.

### 2.3.3.3. Thời gian điều trị: 8 tuần.

2.3.3.4. Đánh giá kết quả: bằng chỉ số PASI, IGA 2011, lipid máu (so sánh trước và sau điều trị, so sánh các nhóm với nhau).

**Bảng 2.2. Các chỉ số theo dõi giữa 2 nhóm điều trị**

| Các chỉ số theo dõi                         | Tuần 0 | Tuần 4               | Tuần 8 |
|---|--------|----------------------|--------|
| Tuổi, giới tính, thời gian bệnh (tháng)     | X      |                      |        |
| BSA   | X      | X                    | X      |
| PASI  | X      | X                    | X      |
| PASI-75                                     |        | X                    | X      |
| IGA 2011                                    | X      | X                    | X      |
| Đánh giá tác dụng phụ của thuốc             |        | X                    | X      |
| Lipid máu: cholesterol TP, TG, HDL-C, LDL-C | X      | X                    | X      |
| SGOT, SGPT                                  | X      | X                    | X      |
| Creatin kinase huyết thanh                  |        | Khi bệnh nhân đau cơ |        |



### 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm EpiInfo version 3.5.1. Các trị số được thể hiện bằng *trung bình ± độ lệch chuẩn* (TB ± ĐLC) hay tần số, tỷ lệ phần trăm để mô tả các biến số định tính. Kiểm định: dùng test t để so sánh 2 trị số trung bình, test Chi<sup>2</sup> để so sánh 2 tỷ lệ.  $p < 0,05$  được xem như có ý nghĩa thống kê.

### 2.4. Vấn đề y đức

Kết quả nghiên cứu này giúp cho việc xử trí bệnh vảy nến một cách toàn diện hơn. Các đối tượng nghiên cứu được thông báo, giải thích và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các xét nghiệm trong nghiên cứu được tiến hành miễn phí. Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật đều được giữ bí mật thông qua việc mã hoá trên máy vi tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của người tham gia nghiên cứu.

### 2.5. Một số hạn chế của đề tài

- Mục tiêu nghiên cứu 2: *Xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan trên bệnh vảy nến*. Nghiên cứu vẫn chưa trả lời được mối liên quan nguyên nhân - kết quả giữa rối loạn lipid máu và bệnh vảy nến.

- Mục tiêu nghiên cứu 3: *Đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vảy nến thông thường*. Nghiên cứu chưa trả lời được một số câu hỏi như: liều simvastatin 40 mg/ngày có phải là tối ưu cho bệnh nhân Việt Nam, sau thời gian điều trị 2 tháng sẽ tiếp tục điều trị như thế nào, hiệu quả điều trị kéo dài trong bao lâu nếu ngưng thuốc...

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến

##### 3.1.1. Một số yếu tố liên quan

###### 3.1.1.1. Tuổi:

**Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi**

| Nhóm tuổi | n           | Tỷ lệ (%) |
|-----------|-------------|-----------|
| ≤ 20      | 8           | 6,3       |
| 21 - 30   | 19          | 14,8      |
| 31 - 40   | 36          | 28,1      |
| 41 - 50   | 32          | 25        |
| 51 - 60   | 20          | 15,6      |
| > 60      | 13          | 10,2      |
| Tổng cộng | 128         | 100       |
| TB ± ĐLC  | 41,9 ± 14,7 |           |

*Nhận xét: tuổi từ 12 đến 90, trung bình 41,9 ± 14,7, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 31 - 40 (28,1%).*

###### 3.1.1.2. Giới tính:

**Bảng 3.2. Phân bố theo giới tính**

| Giới tính | n   | Tỷ lệ (%) |
|-----------|-----|-----------|
| Nam       | 64  | 50        |
| Nữ        | 64  | 50        |
| Tổng cộng | 128 | 100       |

*Nhận xét: nam và nữ có tỷ lệ bằng nhau (50%).*

### 3.1.1.3. Nghề nghiệp:

**Bảng 3.3. Phân bố theo nghề nghiệp**

| <b>Nghề nghiệp</b>  | <b>n</b>   | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|---------------------|------------|------------------|
| Nội trợ             | 34         | 26,6             |
| Nhân viên văn phòng | 22         | 17,2             |
| Nông dân            | 19         | 14,8             |
| Công nhân           | 18         | 14,1             |
| Buôn bán            | 14         | 10,9             |
| Lao động phổ thông  | 14         | 10,9             |
| Học sinh, sinh viên | 7          | 5,5              |
| <b>Tổng cộng</b>    | <b>128</b> | <b>100</b>       |

*Nhận xét: nhóm nội trợ chiếm tỷ lệ cao nhất (26,6%).*

### 3.1.1.4. Trình độ học vấn:

**Bảng 3.4. Phân bố theo trình độ học vấn**

| <b>Học vấn</b>   | <b>n</b>   | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|------------------|------------|------------------|
| Mù chữ           | 2          | 1,6              |
| Cấp 1            | 21         | 16,4             |
| Cấp 2            | 40         | 31,3             |
| Cấp 3            | 44         | 34,4             |
| Đại học/cao đẳng | 21         | 16,4             |
| <b>Tổng cộng</b> | <b>128</b> | <b>100</b>       |

*Nhận xét: trình độ cấp 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (34,4%). Chỉ có 2 trường hợp (1,6%) mù chữ.*

#### 3.1.1.5. Hoạt động thể lực:

**Bảng 3.5. Phân bố theo hoạt động thể lực**

| <b>Hoạt động thể lực</b> | <b>n</b>   | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|--------------------------|------------|------------------|
| Không đều                | 99         | 77,3             |
| 1 lần/tuần               | 8          | 6,3              |
| > 1 lần/tuần             | 21         | 16,4             |
| <b>Tổng cộng</b>         | <b>128</b> | <b>100</b>       |

*Nhận xét: nhóm hoạt động thể lực không đều chiếm tỷ lệ cao nhất (77,3%).*

#### 3.1.1.6. Hút thuốc lá:

**Bảng 3.6. Phân bố theo tình trạng hút thuốc lá**

| <b>Hút thuốc lá</b> | <b>n (tỷ lệ %)</b>   | <b>n (tỷ lệ %)</b>  | <b>n (tỷ lệ %) toàn</b> |
|---------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|
|                     | <b>nhóm nam giới</b> | <b>nhóm nữ giới</b> | <b>mẫu</b>              |
| Hàng ngày           | 19 (29,7%)           | 0 (0%)              | 19 (14,8%)              |
| Thỉnh thoảng        | 8 (12,5%)            | 0 (0%)              | 8 (6,3%)                |
| Trước đây           | 14 (21,9%)           | 0 (0%)              | 14 (10,9%)              |
| Không bao giờ       | 23 (35,9%)           | 64 (100%)           | 87 (68%)                |
| <b>Tổng cộng</b>    | <b>64 (100%)</b>     | <b>64 (100%)</b>    | <b>128 (100%)</b>       |

*Nhận xét: tính toàn mẫu (cả nam và nữ), nhóm không bao giờ hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao (68%); tuy nhiên nếu chỉ tính trong nhóm nam giới, không bao giờ hút thuốc lá chỉ còn 35,9%, trong khi tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá*

---

*hàng ngày lên đến 29,7%; 100% bệnh nhân nữ không bao giờ hút thuốc lá.*

## 3.1.1.7. Uống rượu bia:

**Bảng 3.7. Phân bố theo tình trạng uống rượu bia**

| <b>Uống rượu bia</b> | <b>n (tỷ lệ %)<br/>nhóm nam giới</b> | <b>n (tỷ lệ %)<br/>nhóm nữ giới</b> | <b>n (tỷ lệ %) toàn<br/>mẫu</b> |
|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| > 3 lần/tuần         | 2 (3,1%)                             | 0 (0%)                              | 2 (1,6%)                        |
| 2 - 3 lần/tuần       | 3 (4,7%)                             | 0 (0%)                              | 3 (2,3%)                        |
| 2 - 4 lần/tháng      | 10 (15,6%)                           | 0 (0%)                              | 10 (7,8%)                       |
| 1 lần/tháng          | 22 (34,4%)                           | 1 (1,6%)                            | 23 (18%)                        |
| Không                | 27 (42,2%)                           | 63 (98,4%)                          | 90 (70,3%)                      |
| <b>Tổng cộng</b>     | <b>64 (100%)</b>                     | <b>64 (100%)</b>                    | <b>128 (100%)</b>               |

*Nhận xét: tính toàn mẫu (cả nam và nữ), nhóm không uống rượu bia chiếm tỷ lệ cao (70,3%); tuy nhiên nếu chỉ tính trong nhóm nam giới, không uống rượu bia chỉ còn 42,2%, trong khi tỷ lệ bệnh nhân uống rượu bia 1 - 4 lần/tháng chiếm 50%; số bệnh nhân nữ uống rượu bia chiếm tỷ lệ không đáng kể (1,6%).*

## 3.1.1.8. Chỉ số khối cơ thể (BMI):

**Bảng 3.8. Phân bố theo BMI**

| <b>Phân loại</b>              | <b>n</b>   | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|-------------------------------|------------|------------------|
| Gầy (BMI < 18,5)              | 15         | 11,7             |
| Bình thường (18,5 ≤ BMI < 25) | 95         | 74,2             |
| Tiền béo phì (25 ≤ BMI < 30)  | 17         | 13,3             |
| Béo phì (BMI ≥ 30)            | 1          | 0,8              |
| <b>Tổng cộng</b>              | <b>128</b> | <b>100</b>       |
| TB ± ĐLC                      | 21,9 ± 3,1 |                  |

*Nhận xét: BMI từ 13,5 đến 31,1, trung bình 21,9 ± 3,1, nhóm BMI bình*

thường chiếm tỷ lệ cao nhất (74,2%).

### 3.1.1.9. Tiền sử gia đình vảy nến:

**Bảng 3.9. Phân bố theo tiền sử gia đình vảy nến**

| Tiền sử gia đình vảy nến | n   | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------|-----|-----------|
| Cha                      | 4   | 3,1       |
| Mẹ                       | 2   | 1,6       |
| Anh, chị, em ruột        | 8   | 6,3       |
| Không                    | 114 | 89,1      |
| Tổng cộng                | 128 | 100       |

Nhận xét: hầu hết các trường hợp không có tiền sử gia đình vảy nến (89,1%)

### 3.1.1.10. Tuổi khởi phát và thời gian mắc bệnh:

- Tuổi khởi phát bệnh: từ 5 đến 60, trung bình  $34,2 \pm 15,7$ .

**Bảng 3.10. Phân bố theo thời gian bệnh**

| Thời gian bệnh (năm) | n   | Tỷ lệ (%)     |
|----------------------|-----|---------------|
| $\leq 1$             | 24  | 18,8%         |
| 2 - 5                | 40  | 31,3%         |
| 6 - 10               | 38  | 29,7%         |
| > 10                 | 26  | 20,3%         |
| Tổng cộng            | 128 | 100           |
| TB $\pm$ ĐLC         |     | $7,7 \pm 8,1$ |

Nhận xét: thời gian bệnh từ 2 tháng đến 50 năm, trung bình 7,7, khoảng thời gian chiếm tỷ lệ cao nhất là 2 - 5 năm (31,3%). Khoảng thời gian từ 2 tháng

đến 5 năm chiếm tỷ lệ bằng với khoảng thời gian > 5 năm (cùng là 50%).

### 3.1.1.11. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn:

**Bảng 3.11. Phân bố theo các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn**

| Yếu tố                        | n  | Tỷ lệ |
|-------------------------------|----|-------|
| Stress                        | 56 | 43,8% |
| Hiện tượng Koebner            | 30 | 23,4% |
| Hút thuốc lá                  | 22 | 17,2% |
| Thay đổi nội tiết, chuyển hóa | 18 | 14,1% |
| Sử dụng thuốc                 | 16 | 12,5% |
| Uống rượu bia                 | 13 | 10,2% |
| Nhiễm trùng                   | 10 | 7,8%  |

*Nhận xét: stress là yếu tố chiếm tỷ lệ cao nhất gây khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn (43,8%).*

### 3.1.1.12. Điều trị trước đây:

**Bảng 3.12. Phân bố theo điều trị trước đây**

| Điều trị trước đây                  | n  | Tỷ lệ |
|-------------------------------------|----|-------|
| Bôi calcipotriol + corticosteroid   | 57 | 44,5% |
| Bôi acid salicylic + corticosteroid | 41 | 32%   |
| Bôi calcipotriol                    | 51 | 39,8% |
| Bôi corticoid                       | 17 | 13,3% |
| Bôi acid salicylic                  | 35 | 27,3% |
| Methotrexate                        | 5  | 3,9%  |
| Soriatane                           | 5  | 3,9%  |
| Tiêm corticosteroid                 | 9  | 7%    |
| Thuốc “Đông y”                      | 8  | 6,3%  |
| Điều trị không rõ loại              | 24 | 18,8% |



Chưa điều trị gì 5 3,9%

*Nhận xét: thuốc bôi kết hợp calcipotriol + corticosteroid được sử dụng nhiều nhất (44,5%). Tỷ lệ sử dụng thuốc toàn thân (methotrexate, soriatane) không cao.*

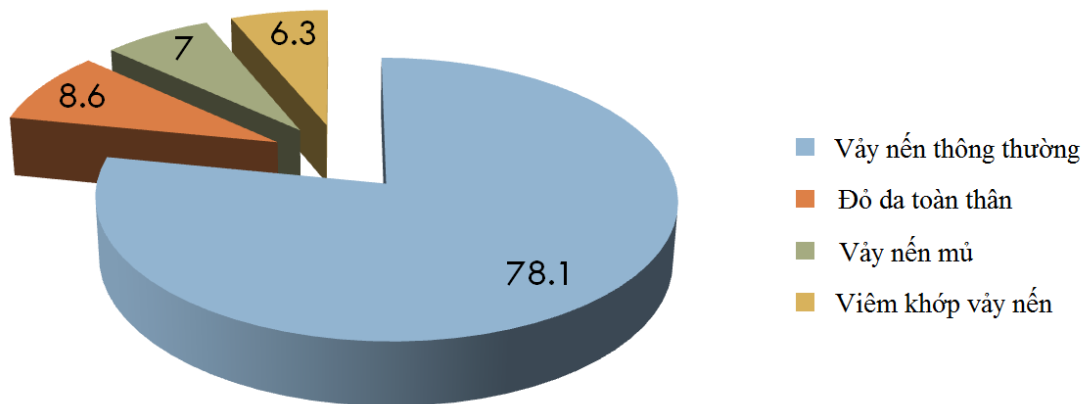
### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1.2.1. Các thể lâm sàng

**Bảng 3.13. Phân bố theo các thể lâm sàng**

| Các thể lâm sàng     | n   | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|-----|-----------|
| Vảy nến thông thường | 100 | 78,1%     |
| Đỏ da toàn thân      | 11  | 8,6%      |
| Vảy nến mũ           | 9   | 7%        |
| Viêm khớp vảy nến    | 8   | 6,3%      |

*Nhận xét: vảy nến thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (78,1%).*



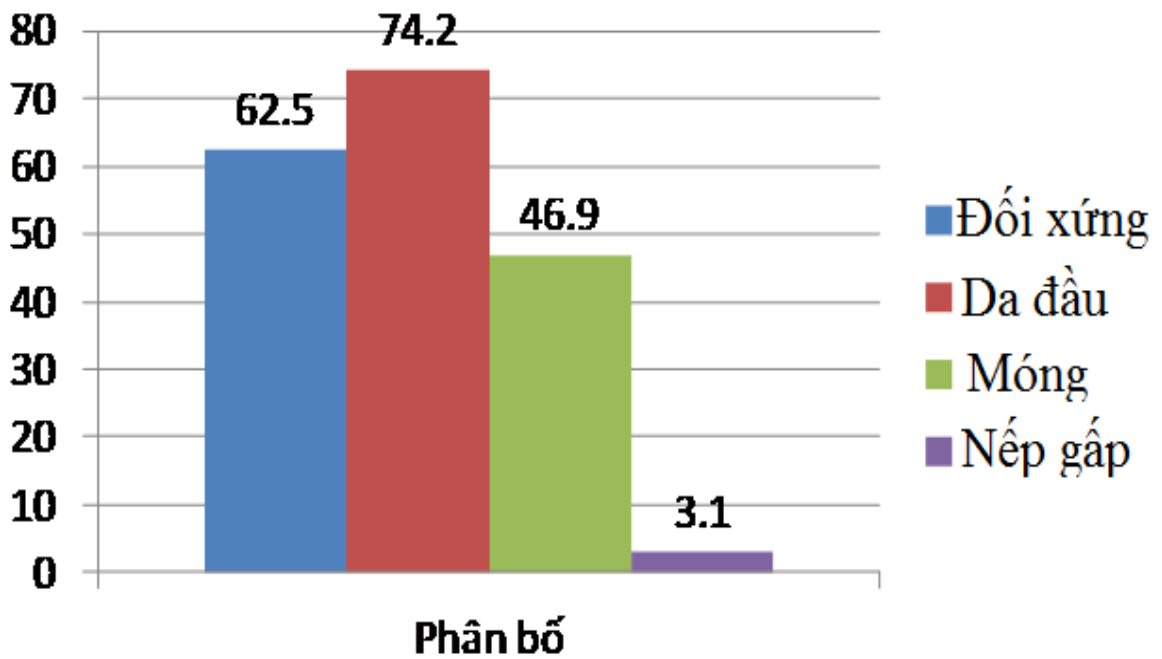
**Biểu đồ 3.1. Phân bố theo các thể lâm sàng**

### 3.1.2.2. Cách phân bố tổn thương

**Bảng 3.14. Cách phân bố tổn thương**

| Đặc điểm                | n  | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|----|-----------|
| Phân bố đối xứng        | 80 | 62,5%     |
| Tổn thương da đầu       | 95 | 74,2%     |
| Tổn thương móng         | 60 | 46,9%     |
| Tổn thương vùng nếp gấp | 4  | 3,1%      |

Nhận xét: tổn thương da đầu (74,2%) và phân bố đối xứng (62,5%) chiếm tỷ lệ cao.



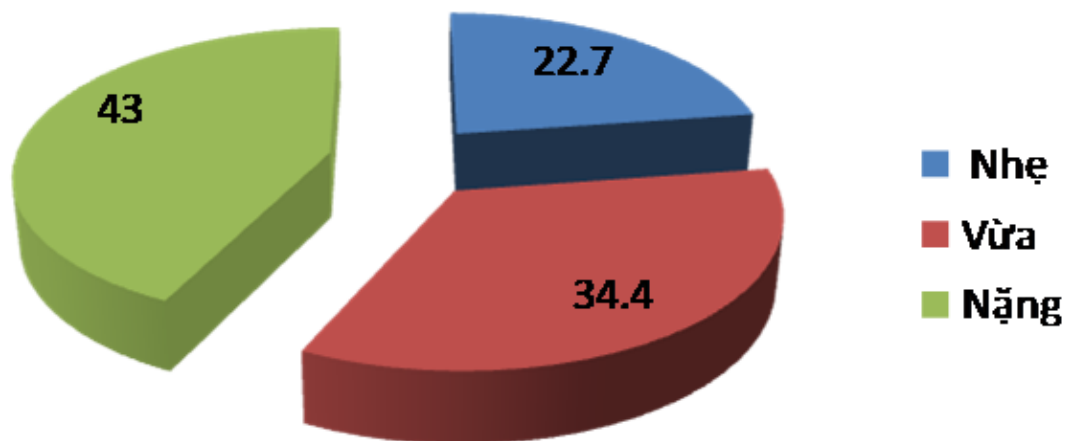
**Biểu đồ 3.2. Cách phân bố tổn thương**

## 3.1.2.3. Phân loại BSA

**Bảng 3.15. Phân bố theo BSA**

| Phân loại                            | n               | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------------------|-----------------|-----------|
| Nhẹ (BSA < 10)                       | 29              | 22,7%     |
| Vừa ( $10 \leq \text{BSA} \leq 30$ ) | 44              | 34,4%     |
| Nặng (BSA > 30)                      | 55              | 43%       |
| Tổng cộng                            | 128             | 100%      |
| TB $\pm$ ĐLC                         | 33,3 $\pm$ 27,9 |           |

Nhận xét: BSA từ 1 đến 100, trung bình  $33,3 \pm 27,9$ , nhóm BSA nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (43%).

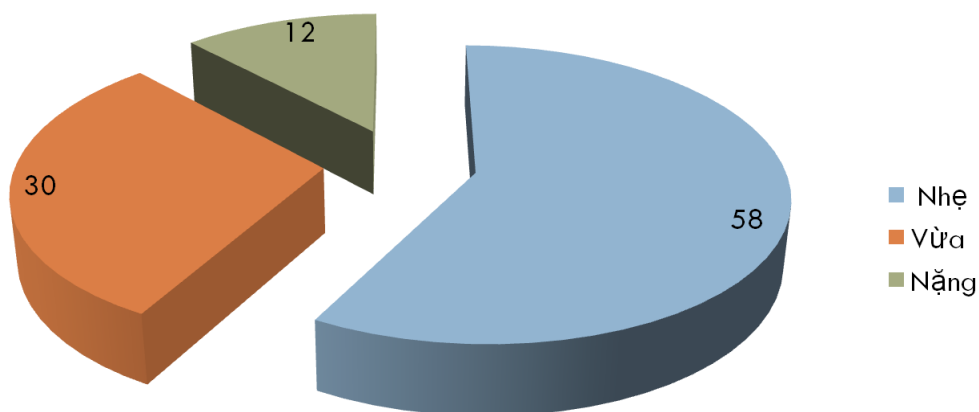
**Biểu đồ 3.3. Phân bố theo BSA**

## 3.1.2.4. Phân loại PASI

**Bảng 3.16. Phân bố theo PASI**

| Phân loại                  | n               | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|-----------------|-----------|
| Nhẹ (PASI < 10)            | 58              | 58%       |
| Vừa ( $10 \leq$ PASI < 20) | 30              | 30%       |
| Nặng (PASI $\geq$ 20)      | 12              | 12%       |
| Tổng cộng                  | 100             | 100%      |
| TB $\pm$ ĐLC               | 13,2 $\pm$ 10,2 |           |

Nhận xét: PASI từ 0,6 đến 30,3, trung bình  $10,97 \pm 7,48$ , nhóm PASI nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất (58%).

**Biểu đồ 3.4. Phân bố theo PASI**

### 3.1.2.5. Mối liên quan giữa PASI và giới tính

**Bảng 3.17. So sánh PASI theo giới tính**

| <b>Giới tính</b> | <b>n</b> | <b>PASI</b>  | <b>p</b> |
|------------------|----------|--------------|----------|
| Nam              | 48       | 11,06 ± 6,95 | p = 0,9  |
| Nữ               | 52       | 10,89 ± 8,01 |          |

*Nhận xét: chỉ số PASI giữa nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

### 3.1.2.6. Mối liên quan giữa PASI và BMI:

**Bảng 3.18. So sánh PASI theo BMI**

| <b>BMI</b>  | <b>n</b> | <b>PASI</b>  | <b>p</b> |
|-------------|----------|--------------|----------|
| Gầy         | 12       | 10,34 ± 6,95 | p = 0,95 |
| Bình thường | 74       | 11,02 ± 7,82 |          |
| Quá cân     | 14       | 11,24 ± 6,44 |          |

*Nhận xét: chỉ số PASI giữa các nhóm BMI khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

### 3.1.2.7. Mối liên quan giữa PASI và thời gian bệnh

**Bảng 3.19. So sánh PASI theo thời gian bệnh**

| <b>Thời gian bệnh</b> | <b>n</b> | <b>PASI</b>  | <b>p</b>           |
|-----------------------|----------|--------------|--------------------|
| ≤ 5 năm               | 52       | 9,18 ± 7,29  | <b>p &lt; 0,05</b> |
| > 5 năm               | 48       | 12,92 ± 7,27 |                    |

*Nhận xét: chỉ số PASI giữa nhóm có thời gian bệnh ≤ 5 năm và nhóm có thời gian bệnh > 5 năm khác biệt có ý nghĩa thống kê.*

### 3.2. Rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến

#### 3.2.1. Một số đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu

*Bảng 3.20. So sánh một số đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu*

| Đặc điểm           | Nhóm bệnh<br>(n = 128) | Nhóm chứng<br>(n = 128) | p        |
|--------------------|------------------------|-------------------------|----------|
| Tuổi (TB ± ĐLC)    | 41,9 ± 14,7            | 43,3 ± 12,6             | p = 0,43 |
| Giới tính:         |                        |                         |          |
| + Nam              | 64 (50%)               | 64 (50%)                | p = 1    |
| + Nữ               | 64 (50%)               | 64 (50%)                |          |
| BMI (TB ± ĐLC)     | 21,9 ± 3,1             | 21,9 ± 3,2              | p = 0,93 |
| Hoạt động thể lực: |                        |                         |          |
| + Không đều        | 99 (77,3%)             | 93 (72,7%)              | p = 0,16 |
| + 1 lần/tuần       | 8 (6,3%)               | 17 (13,3%)              |          |
| + > 1 lần/tuần     | 21 (16,4%)             | 18 (13,1%)              |          |
| Hút thuốc lá:      |                        |                         |          |
| + Hàng ngày        | 19 (14,8%)             | 11 (8,6%)               | p = 0,37 |
| + Thỉnh thoảng     | 8 (6,3%)               | 8 (6,3%)                |          |
| + Trước đây        | 14 (10,9%)             | 11 (8,6%)               |          |
| + Không bao giờ    | 87 (68%)               | 98 (76,6%)              |          |
| Uống rượu, bia:    |                        |                         |          |
| + > 3 lần/tuần     | 2 (1,7%)               | 0 (0%)                  | p < 0,05 |
| + 2 - 3 lần/tuần   | 3 (2,3%)               | 2 (1,7%)                |          |
| + 2 - 4 lần/tháng  | 10 (7,8%)              | 2 (1,7%)                |          |
| + 1 lần/tháng      | 23 (18%)               | 34 (26,6%)              |          |
| + Không            | 90 (70,3%)             | 90 (70,3%)              |          |

*Nhận xét: các đặc điểm về tuổi, giới tính, BMI, hoạt động thể lực, hút thuốc lá giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê; tình trạng uống rượu bia giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.*

### 3.2.2. Kết quả lipid máu của nhóm vẩy nến

#### 3.2.2.1. Tỷ lệ rối loạn lipid máu của nhóm vẩy nến

**Bảng 3.21. Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến**

| Loại rối loạn lipid máu        | n  | Tỷ lệ |
|--------------------------------|----|-------|
| Rối loạn lipid máu nói chung   | 69 | 53,9% |
| Tăng Cholesterol TP            | 32 | 25%   |
| Tăng TG                        | 32 | 25%   |
| Tăng LDL-C                     | 19 | 14,8% |
| Giảm HDL-C                     | 28 | 21,9% |
| Tỷ lệ Cholesterol TP/HDL-C > 5 | 26 | 20,3% |
| Lipid máu bình thường          | 59 | 46,1% |

*Nhận xét: Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến là 53,9%, trong đó tỷ lệ tăng Cholesterol TP và tăng TG chiếm tỷ lệ cao nhất, cùng là 25%.*

#### 3.2.2.2. Nồng độ lipid máu của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.22. Nồng độ các loại lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến**

| Loại lipid máu           | Nồng độ (mm/L) |
|--------------------------|----------------|
| Cholesterol TP           | 5,28 ± 1,18    |
| TG                       | 1,86 ± 1,17    |
| HDL-C                    | 1,30 ± 0,41    |
| LDL-C                    | 3,16 ± 0,95    |
| Tỷ lệ cholesterol TP/HDL | 4,24 ± 0,91    |

### 3.2.2.3. Thay đổi nồng độ lipid máu theo giới tính

**Bảng 3.23. So sánh nồng độ lipid máu theo giới tính**

| Loại lipid máu | Nam (n = 64) | Nữ (n= 64)  | p                   |
|----------------|--------------|-------------|---------------------|
| Cholesterol TP | 5,25 ± 1,16  | 5,31 ± 1,21 | p = 0,77            |
| TG             | 2,06 ± 1,27  | 1,66 ± 1,03 | p = 0,053           |
| HDL-C          | 1,20 ± 0,27  | 1,40 ± 0,50 | <b>p &lt; 0,001</b> |
| LDL-C          | 3,11 ± 0,92  | 3,20 ± 0,99 | p = 0,62            |

*Nhận xét: nồng độ HDL-C giữa nam và nữ khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số lipid còn lại giữa nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

### 3.2.2.4. Thay đổi nồng độ lipid máu theo thời gian bệnh

**Bảng 3.24. So sánh nồng độ lipid máu theo thời gian bệnh**

| Loại lipid máu | ≤ 5 năm (n = 64) | > 5 năm (n= 64) | p        |
|----------------|------------------|-----------------|----------|
| Cholesterol TP | 5,27 ± 1,10      | 5,29 ± 1,27     | p = 0,92 |
| TG             | 1,81 ± 1,11      | 1,90 ± 1,23     | p = 0,66 |
| HDL-C          | 1,33 ± 0,51      | 1,26 ± 0,28     | p = 0,69 |
| LDL-C          | 3,16 ± 0,84      | 3,16 ± 1,06     | p = 0,99 |

*Nhận xét: nồng độ lipid máu giữa nhóm có thời gian bệnh ≤ 5 năm và nhóm có thời gian bệnh > 5 năm khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).*



### 3.2.2.5. Thay đổi nồng độ lipid máu theo thể lâm sàng

**Bảng 3.25. So sánh nồng độ lipid máu theo thể lâm sàng**

| Loại lipid máu | Thông thường<br>(n = 100) | ĐDTT<br>(n = 11) | Mủ<br>(n = 9) | Viêm khớp<br>(n = 8) | p        |
|----------------|---------------------------|------------------|---------------|----------------------|----------|
| Cholesterol TP | 5,39 ± 1,12               | 4,90 ± 1,40      | 4,91 ± 1,16   | 4,84 ± 1,50          | p = 0,27 |
| TG             | 1,91 ± 1,25               | 1,84 ± 0,89      | 1,61 ± 0,79   | 1,55 ± 0,79          | p = 0,77 |
| HDL-C          | 1,34 ± 0,42               | 1,19 ± 0,36      | 1,11 ± 0,21   | 1,17 ± 0,52          | p = 0,25 |
| LDL-C          | 3,21 ± 0,94               | 2,87 ± 1,06      | 3,07 ± 1,01   | 2,96 ± 0,95          | p = 0,63 |

*Nhận xét: nồng độ lipid máu giữa các thể lâm sàng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

### 3.2.2.6. Thay đổi nồng độ lipid máu theo BSA

**Bảng 3.26. So sánh nồng độ lipid máu theo BSA**

| Loại lipid máu | Nhẹ<br>(n = 29) | Vừa<br>(n = 44) | Nặng<br>(n = 55) | p         |
|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------|
| Cholesterol TP | 5,12 ± 1,24     | 5,53 ± 1,17     | 5,17 ± 1,14      | p = 0,22  |
| TG             | 1,84 ± 1,49     | 2,00 ± 1,20     | 1,76 ± 0,94      | p = 0,43  |
| HDL-C          | 1,29 ± 0,25     | 1,40 ± 0,57     | 1,22 ± 0,31      | p = 0,054 |
| LDL-C          | 3,00 ± 1,03     | 3,29 ± 0,91     | 3,13 ± 0,95      | p = 0,42  |

*Nhận xét: nồng độ lipid máu giữa các nhóm BSA khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

### 3.2.2.7. Thay đổi nồng độ lipid máu theo PASI (vảy nến thông thường)

**Bảng 3.27. So sánh nồng độ lipid máu theo PASI**

| Loại lipid máu | Nhẹ (n = 58) | Vừa (n = 30) | Nặng (n = 12) | p        |
|----------------|--------------|--------------|---------------|----------|
| Cholesterol TP | 5,33 ± 1,20  | 5,56 ± 1,10  | 5,20 ± 0,76   | p = 0,57 |
| TG             | 1,85 ± 1,28  | 1,83 ± 1,07  | 2,38 ± 1,50   | p = 0,37 |
| HDL-C          | 1,37 ± 0,51  | 1,31 ± 0,28  | 1,23 ± 0,19   | p = 0,59 |
| LDL-C          | 3,18 ± 0,99  | 3,41 ± 0,93  | 2,89 ± 0,66   | p = 0,24 |

*Nhận xét: nồng độ lipid máu giữa các nhóm PASI khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

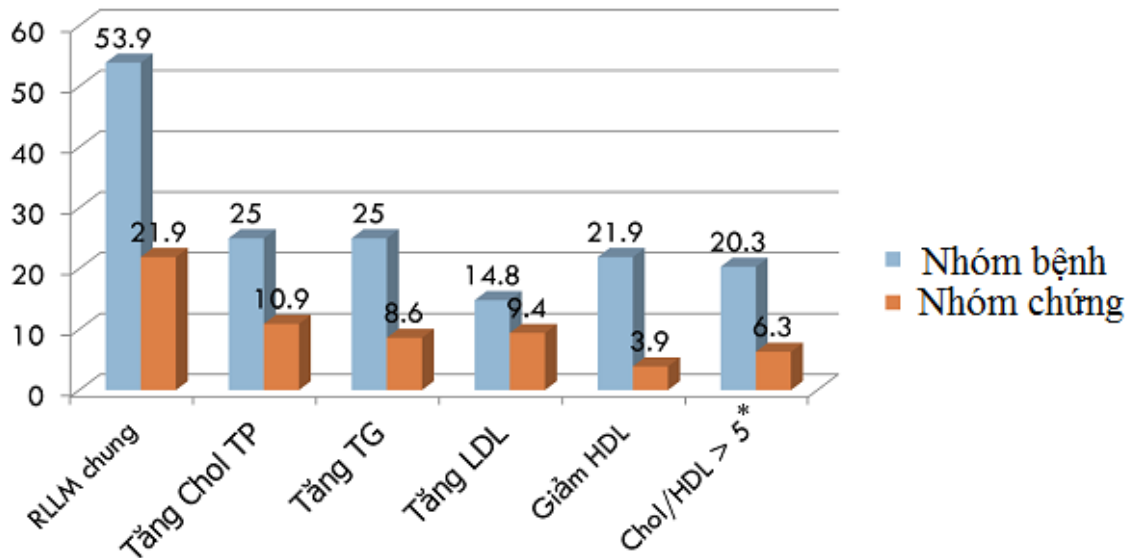
### 3.2.3. So sánh kết quả lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu

#### 3.2.3.1. So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.28. So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu của 2 nhóm nghiên cứu**

| Loại rối loạn lipid máu        | Nhóm bệnh<br>(n = 128) | Nhóm chứng<br>(n = 128) | p                   |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| Rối loạn lipid máu nói chung   | 69 (53,9%)             | 28 (21,9%)              | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Tăng Cholesterol TP            | 32 (25%)               | 14 (10,9%)              | <b>p &lt; 0,01</b>  |
| Tăng TG                        | 32 (25%)               | 11 (8,6%)               | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Tăng LDL-C                     | 19 (14,8%)             | 12 (9,4%)               | p = 0,18            |
| Giảm HDL-C                     | 28 (21,9%)             | 5 (3,9%)                | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Tỷ lệ Cholesterol TP/HDL-C > 5 | 26 (20,3%)             | 8 (6,3%)                | <b>p &lt; 0,01</b>  |

*Nhận xét: tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung, tăng Cholesterol TP, tăng TG, giảm HDL-C và tỷ lệ Cholesterol TP/HDL-C > 5 giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.*



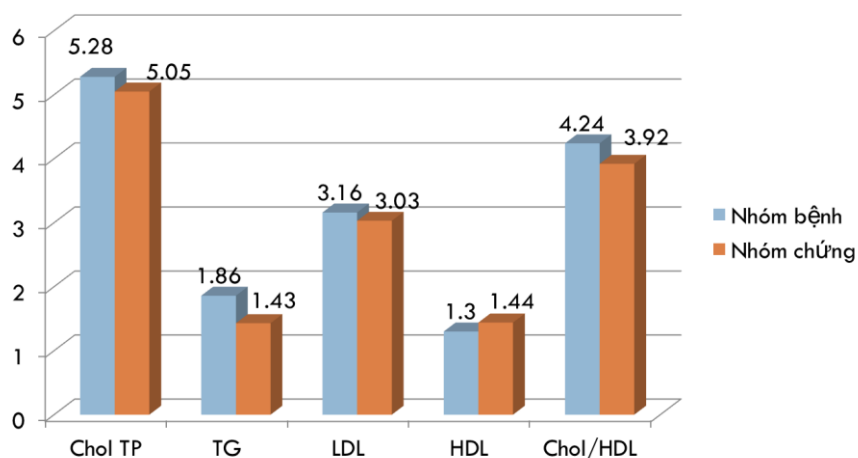
**Biểu đồ 3.5. So sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu**

### 3.2.3.1. So sánh nồng độ các loại lipid máu của 2 nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.29. So sánh nồng độ lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu**

| Loại lipid máu           | Nhóm bệnh   | Nhóm chứng  | p                   |
|--------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| Cholesterol TP           | 5,28 ± 1,18 | 5,05 ± 1,08 | p = 0,11            |
| TG                       | 1,86 ± 1,17 | 1,43 ± 0,79 | <b>p &lt; 0,001</b> |
| HDL-C                    | 1,30 ± 0,41 | 1,44 ± 0,80 | p = 0,08            |
| LDL-C                    | 3,16 ± 0,95 | 3,03 ± 0,89 | p = 0,27            |
| Tỷ lệ cholesterol TP/HDL | 4,24 ± 0,91 | 3,92 ± 1,50 | <b>p &lt; 0,05</b>  |

*Nhận xét: nồng độ triglyceride và tỷ lệ cholesterol TP/HDL giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.*



**Biểu đồ 3.6. So sánh nồng độ các loại lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu**

### 3.3. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin

#### 3.3.1. Một số đặc điểm chung của 2 nhóm điều trị

**Bảng 3.30. So sánh một số đặc điểm chung của 2 nhóm điều trị**

| Đặc điểm               | Nhóm 1 (n = 30) | Nhóm 2 (n = 30) | p        |
|------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Tuổi                   | 36,00 ± 10,03   | 39,10 ± 14,55   | p = 0,34 |
| Thời gian bệnh (tháng) | 69,77 ± 65,32   | 67,60 ± 65,23   | p = 0,89 |
| Giới:                  |                 |                 |          |
| + Nam                  | 17 (56,7%)      | 17 (56,7%)      | p = 1    |
| + Nữ                   | 13 (43,3%)      | 13 (43,3%)      |          |
| Nồng độ lipid máu:     |                 |                 |          |
| + Cholesterol TP       | 5,45 ± 1,21     | 5,09 ± 1,02     | p = 0,22 |
| + TG                   | 2,07 ± 2,65     | 1,75 ± 1,12     | p = 0,54 |
| + HDL-C                | 1,33 ± 0,31     | 1,20 ± 0,27     | p = 0,09 |
| + LDL-C                | 3,18 ± 0,70     | 3,10 ± 0,82     | p = 0,68 |
| IGA:                   |                 |                 |          |
| + IGA = 2              | 10 (33,3%)      | 9 (30%)         | p = 0,78 |
| + IGA = 3              | 20 (66,7%)      | 21 (70%)        |          |
| BSA                    | 15,24 ± 8,25    | 15,12 ± 8,56    | p = 0,96 |
| PASI                   | 12,80 ± 5,87    | 11,86 ± 5,13    | p = 0,51 |

*Nhận xét: các đặc điểm về tuổi, tuổi khởi phát, thời gian bệnh, giới tính, IGA, BSA, PASI, nồng độ lipid máu giữa 2 nhóm điều trị khác biệt không có*

ý nghĩa thống kê.

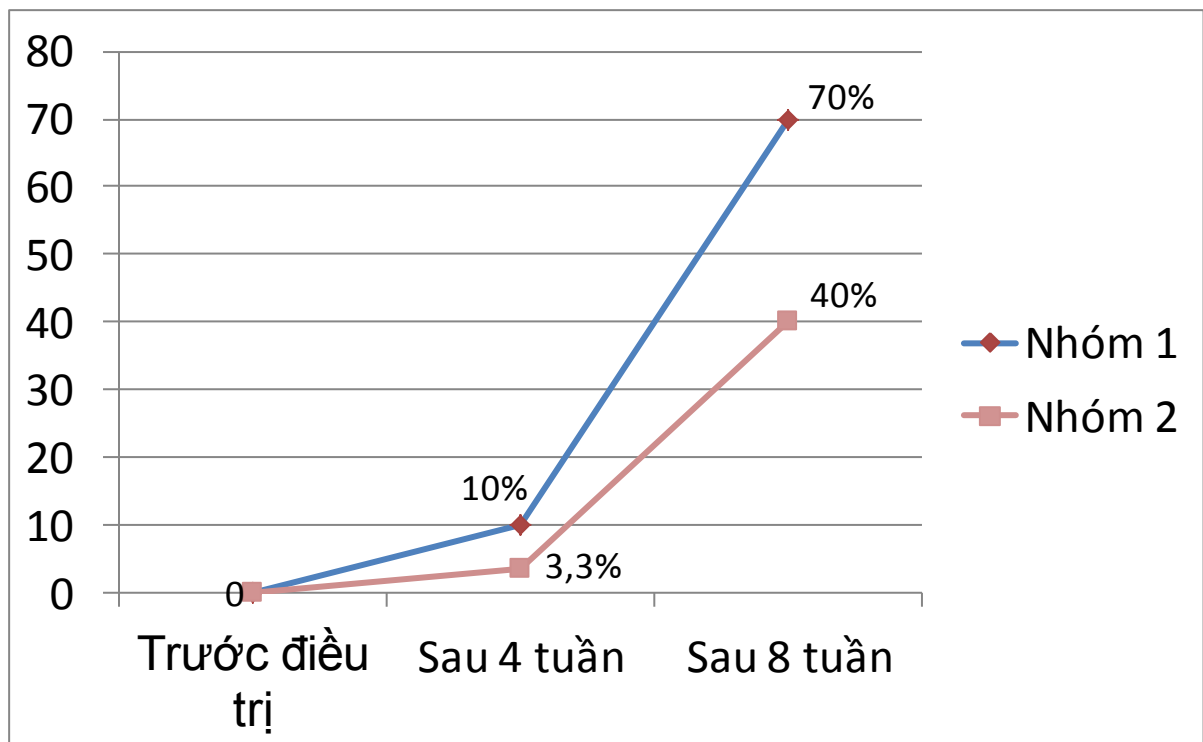
### 3.3.2. Kết quả điều trị theo PASI

#### 3.3.2.1. Tỷ lệ PASI-75 theo thời gian điều trị

**Bảng 3.31. So sánh tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị**

| Thời gian  | Nhóm 1 (n = 30) | Nhóm 2 (n = 30) | p                  |
|------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Sau 4 tuần | 3 (10%)         | 1 (3,3%)        | p = 0,61           |
| Sau 8 tuần | 21 (70%)        | 12 (40%)        | <b>p &lt; 0,05</b> |

Nhận xét: sau 4 tuần điều trị, tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê; sau 8 tuần điều trị, tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ PASI-75 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị**

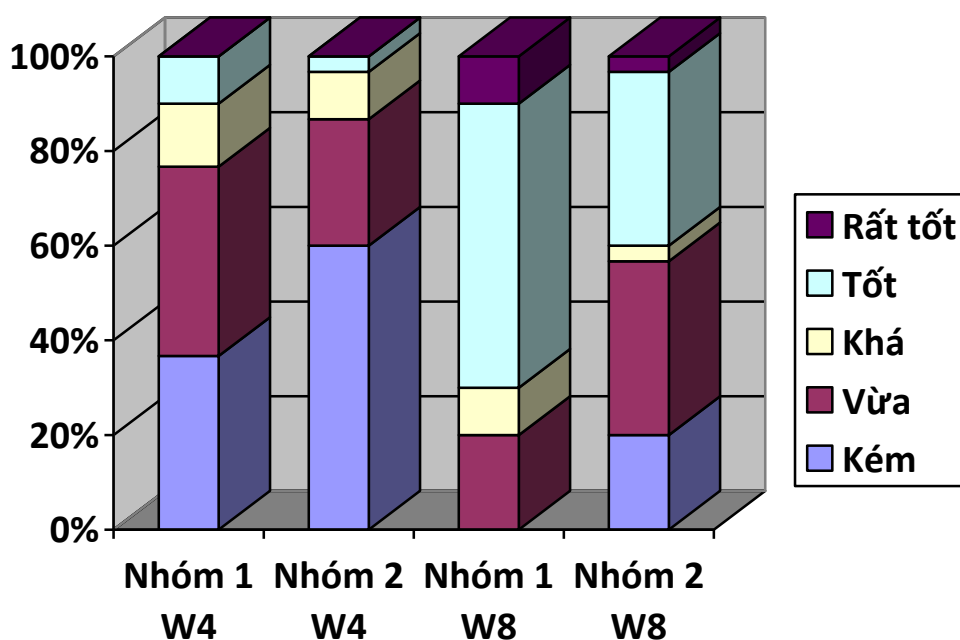
### 3.3.2.2. Mức độ giảm chỉ số PASI theo thời gian điều trị

**Bảng 3.32. Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 1**

| Thời gian  | Rất tốt | Tốt      | Khá       | Vừa      | Kém        |
|------------|---------|----------|-----------|----------|------------|
| Sau 4 tuần | 0 (0%)  | 3 (10%)  | 4 (13,3%) | 12 (40%) | 11 (36,7%) |
| Sau 8 tuần | 3 (10%) | 18 (60%) | 3 (10%)   | 6 (20%)  | 0 (0%)     |

**Bảng 3.33. Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 2**

| Thời gian  | Rất tốt  | Tốt        | Khá      | Vừa        | Kém      |
|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
| Sau 4 tuần | 0 (0%)   | 1 (3,3%)   | 3 (10%)  | 8 (26,7%)  | 18 (60%) |
| Sau 8 tuần | 1 (3,3%) | 11 (36,7%) | 1 (3,3%) | 11 (36,7%) | 6 (20%)  |



**Biểu đồ 3.8. Mức độ giảm PASI theo thời gian điều trị ở hai nhóm**

*Nhận xét: sau 8 tuần điều trị, các tỷ lệ “Rất tốt”, “Tốt”, “Khá” ở nhóm 1 đều cao hơn ở nhóm 2.*

## 3.3.2.3. Chỉ số PASI theo thời gian điều trị

**Bảng 3.34. Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 1**

| <b>Thời gian</b> | <b>PASI</b>  | <b>p</b>            |
|------------------|--------------|---------------------|
| Trước điều trị   | 12,80 ± 5,87 |                     |
| Sau 4 tuần       | 8,58 ± 5,62  | <b>p &lt; 0,01</b>  |
| Sau 8 tuần       | 4,17 ± 3,81  | <b>p &lt; 0,001</b> |

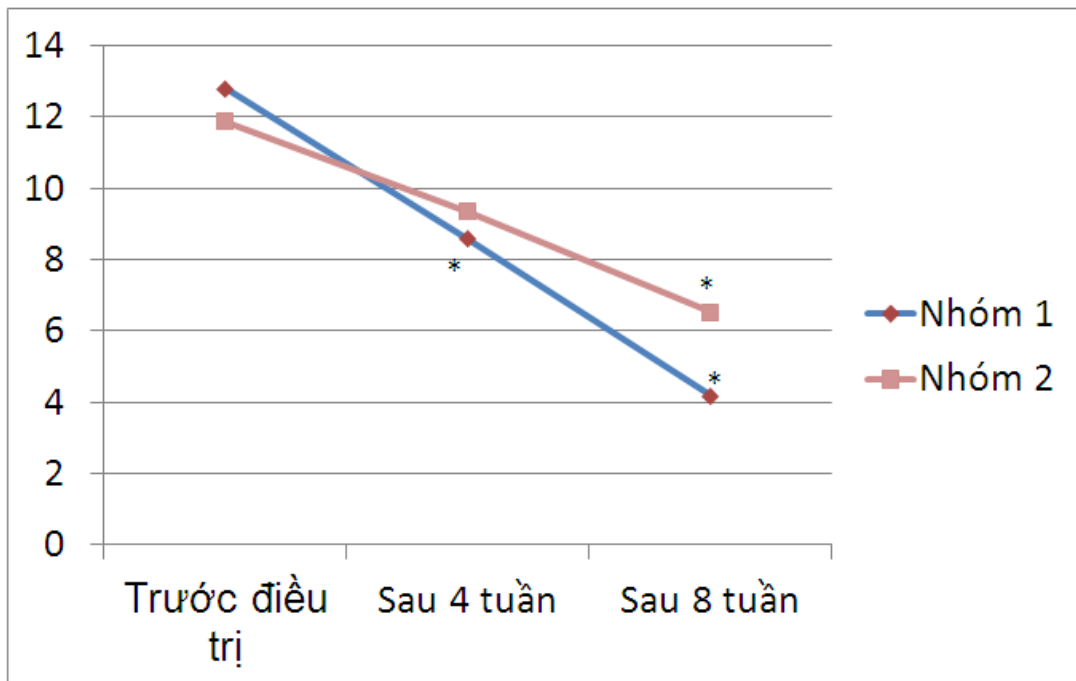
*Nhận xét: chỉ số PASI ở nhóm 1 sau 4 tuần và 8 tuần điều trị giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê.*

**Bảng 3.35. Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 2**

| <b>Thời gian</b> | <b>PASI</b>  | <b>p</b>            |
|------------------|--------------|---------------------|
| Trước điều trị   | 11,86 ± 5,13 |                     |
| Sau 4 tuần       | 9,34 ± 5,01  | p = 0,21            |
| Sau 8 tuần       | 6,52 ± 4,89  | <b>P &lt; 0,001</b> |

*Nhận xét: chỉ số PASI ở nhóm 2 sau 8 tuần điều trị giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê.*





**Biểu đồ 3.9. Chỉ số PASI theo thời gian điều trị**  
(Chú thích: \* $p < 0,05$  so với trước khi điều trị)

**Bảng 3.36. So sánh mức độ giảm PASI giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị**

| Thời gian  | Nhóm 1 (n = 30) | Nhóm 2 (n = 30) | p                  |
|------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Sau 4 tuần | 4,22 ± 3,08     | 2,52 ± 1,90     | <b>p &lt; 0,01</b> |
| Sau 8 tuần | 8,63 ± 4,78     | 5,34 ± 3,59     | <b>P &lt; 0,01</b> |

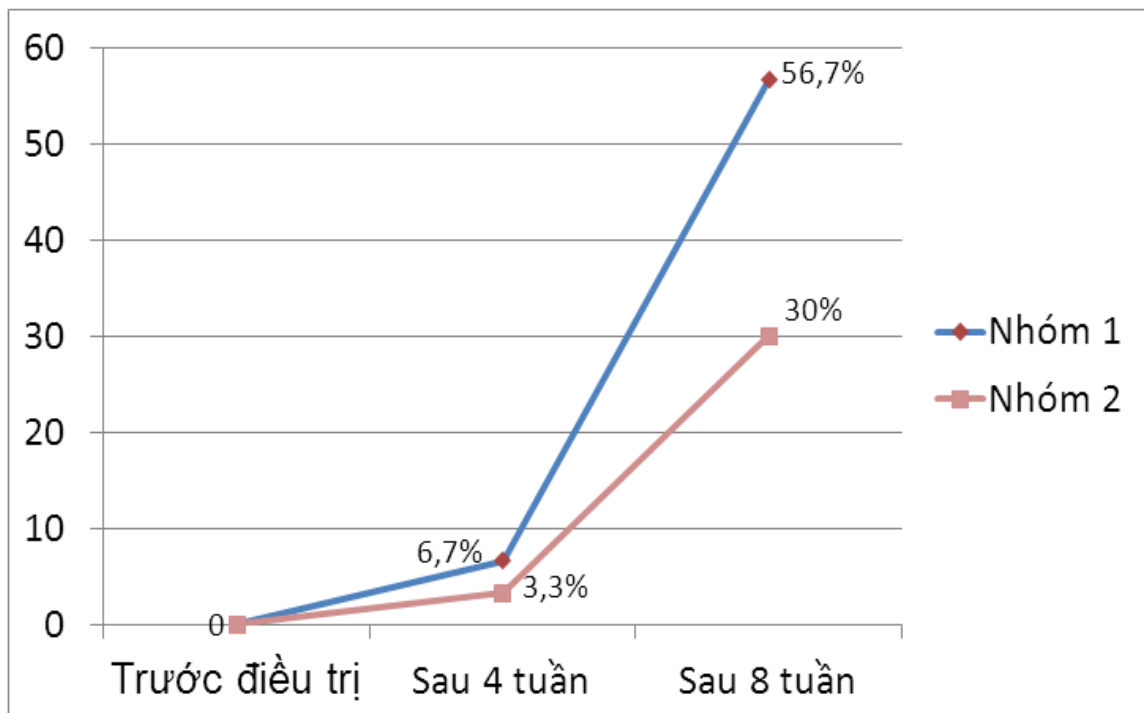
Nhận xét: sau 4 và 8 tuần điều trị, mức độ giảm PASI ở nhóm 1 cao hơn nhóm 2 có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.3. Kết quả điều trị theo IGA

**Bảng 3.37. So sánh tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị**

| Thời gian  | Nhóm 1 (n = 30) | Nhóm 2 (n = 30) | p                  |
|------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Sau 4 tuần | 2 (6,7%)        | 1 (3,3%)        |                    |
| Sau 8 tuần | 17 (56,7%)      | 9 (30%)         | <b>p &lt; 0,05</b> |

Nhận xét: sau 8 tuần điều trị, tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.



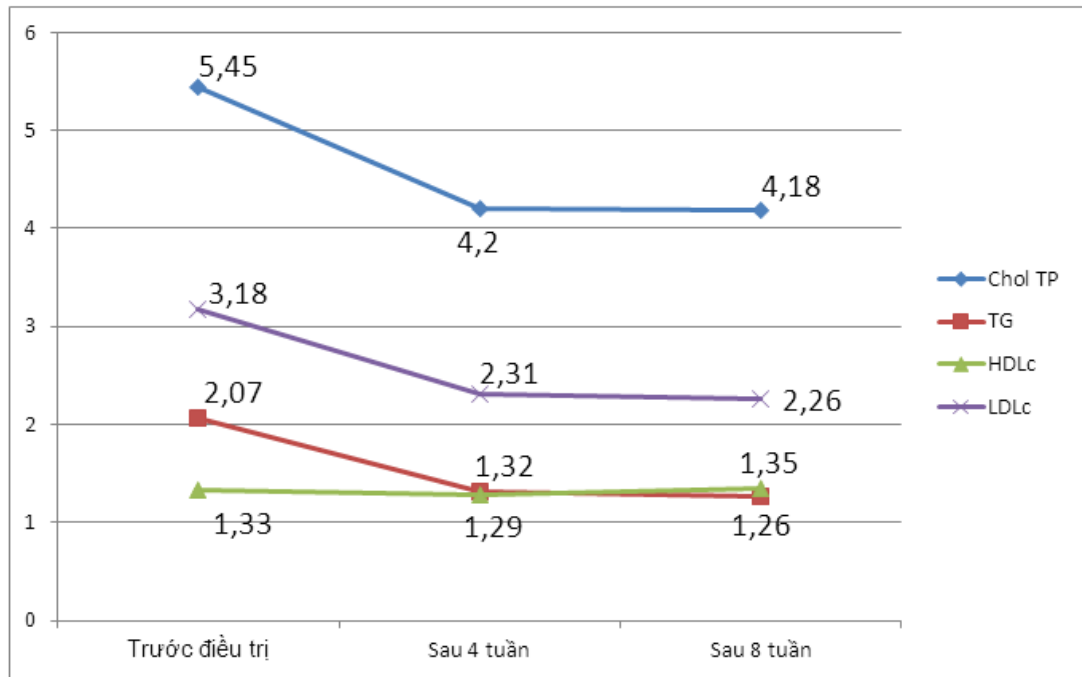
**Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm theo thời gian điều trị**

### 3.3.4. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị

**Bảng 3.38. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 1**

| Loại lipid máu | Trước điều trị | Sau 4 tuần  | Sau 8 tuần  | p  |
|----------------|----------------|-------------|-------------|--|
| Cholesterol TP | 5,45 ± 1,21    | 4,20 ± 0,82 | 4,18 ± 0,72 | <b>p<sub>04</sub> &lt; 0,001</b><br><b>p<sub>08</sub> &lt; 0,001</b> |
| TG             | 2,07 ± 2,00    | 1,32 ± 0,84 | 1,26 ± 0,65 | <b>p<sub>04</sub> = 0,07</b><br><b>p<sub>08</sub> &lt; 0,05</b>      |
| HDL-C          | 1,33 ± 0,31    | 1,29 ± 0,24 | 1,35 ± 0,24 | p <sub>04</sub> = 0,58<br>p <sub>08</sub> = 0,78                     |
| LDL-C          | 3,18 ± 0,70    | 2,31 ± 0,80 | 2,26 ± 0,70 | <b>p<sub>04</sub> &lt; 0,001</b><br><b>p<sub>08</sub> &lt; 0,001</b> |

*Nhận xét: nồng độ cholesterol TP, LDL-C ở tuần thứ 4 và 8 khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê. Nồng độ triglyceride ở tuần thứ 8 khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê. Nồng độ HDL-C trước và sau (4, 8 tuần) điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*

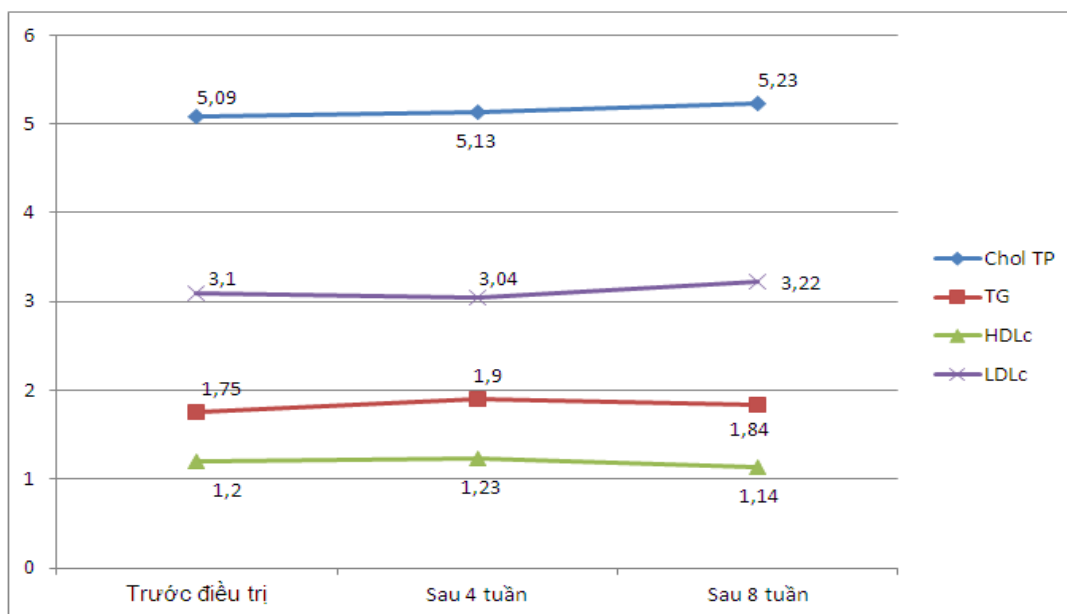


**Biểu đồ 3.11. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 1**

**Bảng 3.39. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 2**

| Loại lipid máu | Trước điều trị | Sau 4 tuần  | Sau 8 tuần  | p  |
|----------------|----------------|-------------|-------------|--|
| Cholesterol TP | 5,09 ± 1,02    | 5,13 ± 0,94 | 5,23 ± 1,07 | p <sub>04</sub> = 0,67<br>p <sub>08</sub> = 0,13 |
| TG             | 1,75 ± 1,12    | 1,90 ± 1,31 | 1,84 ± 1,15 | p <sub>04</sub> = 0,18<br>p <sub>08</sub> = 0,28 |
| HDL-C          | 1,20 ± 0,27    | 1,23 ± 0,31 | 1,14 ± 0,24 | p <sub>04</sub> = 0,51<br>p <sub>08</sub> = 0,06 |
| LDL-C          | 3,10 ± 0,82    | 3,04 ± 0,86 | 3,22 ± 0,81 | p <sub>04</sub> = 0,61<br>p <sub>08</sub> = 0,57 |

*Nhận xét: nồng độ lipid máu ở tất cả các chỉ số trước và sau (4, 8 tuần) điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.*



**Biểu đồ 3.12. Nồng độ lipid máu theo thời gian điều trị ở nhóm 2**

### 3.3.5. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu ban đầu và tỷ lệ PASI-75 sau 8 tuần điều trị

**Bảng 3.40. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tỷ lệ PASI-75 ở nhóm 1**

| Loại rối loạn lipid máu |            | PASI-75    | p        |
|-------------------------|------------|------------|----------|
| Tăng Cholesterol TP     | Có (4)     | 3 (75%)    | p = 0,66 |
|                         | Không (26) | 18 (69,2%) |          |
| Tăng TG                 | Có (6)     | 5 (83,3%)  | p = 0,40 |
|                         | Không (24) | 16 (66,7%) |          |
| Tăng LDL-C              | Có (4)     | 3 (75%)    | p = 0,66 |
|                         | Không (26) | 18 (69,2%) |          |
| Giảm HDL-C              | Có (2)     | 1 (50%)    | p = 0,52 |
|                         | Không (28) | 20 (71,4%) |          |

*Nhận xét: mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tỷ lệ PASI-75 ở nhóm 1 không có ý nghĩa thống kê*

**Bảng 3.41. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và tỷ lệ PASI-75 ở nhóm 2**

| Loại rối loạn lipid máu |            | PASI-75    | p                  |
|-------------------------|------------|------------|--------------------|
| Tăng Cholesterol TP     | Có (5)     | 0 (0%)     |                    |
|                         | Không (25) | 12 (48%)   |                    |
| Tăng TG                 | Có (9)     | 1 (11,1%)  | <b>p &lt; 0,05</b> |
|                         | Không (21) | 11 (52,4%) |                    |
| Tăng LDL-C              | Có (5)     | 1 (25%)    | p = 0,32           |
|                         | Không (25) | 11 (44%)   |                    |
| Giảm HDL-C              | Có (9)     | 3 (33,3%)  | P = 0,47           |
|                         | Không (21) | 9 (42,9%)  |                    |

*Nhận xét: tỷ lệ PASI-75 ở người rối loạn (tăng) triglyceride cao hơn ở người không có rối loạn, có ý nghĩa thống kê. Các rối loạn lipid còn lại (cholesterol TP, LDL-C, HDL-C) không liên quan đến tỷ lệ PASI-75.*

### **3.3.6. Khảo sát tác dụng phụ của simvastatin và Daivobet®**

**Bảng 3.42. Tác dụng phụ giữa 2 nhóm điều trị**

| Tác dụng phụ                | Nhóm 1 (n = 30) | Nhóm 2 (n = 30) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Tăng nhẹ men gan            | 2 (6,7%)        | 1 (3,3%)        |
| Cảm giác châm chích tại chỗ | 2 (6,7%)        | 2 (6,7%)        |

*Nhận xét: tác dụng phụ ở 2 nhóm điều trị là không đáng kể*

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến**

##### ***4.1.1. Một số yếu tố liên quan***

Tuổi trung bình của 128 bệnh nhân nghiên cứu là  $41,9 \pm 14,7$ , trong đó nhóm tuổi 31 - 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (28,1%). Kết quả này tương tự với những nghiên cứu trước đây của Trương Lê Anh Tuấn [60] hay của Akhyani M trong một nghiên cứu tại Iran [73], nhưng thấp hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường (45,3) [99]. Nói chung, tuổi trung bình của bệnh nhân vẩy nến trong những nghiên cứu nói trên khoảng 40, trong độ tuổi lao động chính của xã hội. Bệnh vẩy nến không chỉ tác động trực tiếp lên bản thân bệnh nhân và gia đình mà còn ảnh hưởng đến nền kinh tế xã hội.

Về giới, nam và nữ có tỷ lệ bằng nhau (50%), tương tự với Akhyani M [73], nhưng khác với tỷ lệ của Trương Lê Anh Tuấn [60] và Trương Thị Mộng Thường [99]. Kết quả tỷ lệ giới tính của chúng tôi đại diện cho tỷ lệ giới tính trong bệnh vẩy nến nói chung. Theo Fitzpatrick, tỷ lệ nam và nữ bệnh vẩy nến ngang nhau [27].

Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu phân bố theo nhiều nhóm nghề nghiệp khác nhau, từ lao động chân tay đến lao động trí óc, trong đó nội trợ chiếm tỷ lệ cao nhất (26,6%). Trong những nghiên cứu tương tự, các tác giả thường không bàn luận đến nghề nghiệp của bệnh nhân. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc cần lưu ý đến nghề nghiệp cũng như ảnh hưởng

qua lại giữa bệnh tật và công việc của bệnh nhân vậy nên nhằm đưa ra những tư vấn thích hợp, giúp việc điều trị hiệu quả hơn.

Trình độ học vấn là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự hiểu biết về bệnh tật cũng như tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Người bệnh cần biết về bệnh của mình như các yếu tố khởi phát, làm nặng bệnh cũng như cách phát hiện sớm biến chứng và thậm chí phải biết về những loại thuốc điều trị với hiệu quả và tác dụng phụ có thể xảy ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 1,6% mù chữ và nhóm học vấn chiếm tỷ lệ cao nhất là cấp 3 (34,4%) tương đương kết quả của Trương Thị Mộng Thường (36%) [99]. Trình độ học vấn cao thuận lợi cho việc tư vấn và giáo dục sức khỏe về bệnh vảy nến.

Hoạt động thể lực bằng cách tập thể dục hay thể hình một cách đều đặn khoảng 30 phút mỗi ngày giúp duy trì sức khỏe, có lợi cho bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính nói chung và vảy nến nói riêng. Ngoài ra, thông qua những hoạt động này, bệnh nhân sẽ cảm thấy giảm stress, vui vẻ, yêu đời, và làm cho việc kiểm soát vảy nến trở nên thuận lợi hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân hoạt động thể lực không đều chiếm tỷ lệ cao nhất với 77,3% tương tự nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường là 63,5% [99]. Trong khi đó nhóm hoạt động thể lực đều đặn > 1 lần/tuần chỉ chiếm 16,4% thấp hơn tỷ lệ bệnh nhân vảy nến “có tập thể dục” trong nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn là 25% [60]. Cần lưu ý điều này trong tư vấn giáo dục sức khỏe để chỉ rõ cho bệnh nhân thấy vai trò của việc rèn luyện thể lực đối với bệnh vảy nến.

Thời gian mắc bệnh trung bình là 7,7 năm, từ 2 tháng đến 50 năm với phương sai lớn cho thấy sự dao động khác nhau nhiều giữa các bệnh nhân. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là 34,2, tương đương với nghiên cứu của Võ Quang Đỉnh (34,5) [25], Trương Thị Mộng Thường (34,87) [99] và Trương Lê Anh Tuấn là (35,8) [60].



Vảy nến có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào. Có 2 đỉnh tuổi khởi phát bệnh, một là 20 - 30 tuổi và hai là 50 - 60 tuổi. Đa số các trường hợp (gần 75%) xuất hiện bệnh trước 40 tuổi, với đỉnh khởi phát trong khoảng 20 - 30 tuổi. Những trường hợp còn lại xuất hiện sau 40 tuổi. Bệnh nhân khởi phát sớm thường có tiền sử gia đình vảy nến, liên quan đến HLA-Cw6 và bệnh tiến triển nặng hơn. Ngược lại, những người khởi phát bệnh sau 40 tuổi thường không có tiền sử gia đình vảy nến và allele Cw6 bình thường [3],[100]. Về mức độ ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống giữa 2 nhóm tuổi khởi phát khác nhau, nhóm bệnh nhân có tuổi khởi phát bệnh sớm < 30 tuổi bị ảnh hưởng nặng nề hơn so với nhóm khởi phát muộn  $\geq 30$  tuổi [99].

Về tiền sử gia đình, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 3,1% bệnh nhân có cha mắc bệnh, 1,6% có mẹ mắc bệnh và 6,3% có anh chị em mắc bệnh. Tổng cộng 10,9% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh vảy nến, tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường (14%) [99]. Tùy thuộc vào nghiên cứu, tiền sử gia đình chiếm khoảng 35 - 90% trong số các bệnh nhân vảy nến. Theo một nghiên cứu lớn ở Đức, nếu cả cha và mẹ cùng mắc bệnh vảy nến, nguy cơ cho đứa bé là 41%; trong khi chỉ có một cha hoặc mẹ bị vảy nến, nguy cơ cho đứa bé là 14%. Nguy cơ này là 6% nếu chỉ có một anh, chị hoặc em ruột mắc bệnh [101]. Nghiên cứu trên các cặp song sinh cho thấy 72% cùng mắc bệnh nếu là sinh đôi cùng trứng, so với 22% nếu là sinh đôi khác trứng. Sự phân bố các thương tổn, mức độ nặng và tuổi khởi phát bệnh giống nhau giữa các cặp sinh đôi cùng trứng, nhưng lại khác nhau giữa các cặp sinh đôi khác trứng. Những đặc điểm nói trên cho thấy yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong diễn tiến lâm sàng của vảy nến [3]. Vấn đề di truyền trong bệnh vảy nến được xác định có sự liên quan với HLA (quan trọng nhất là HLA-CW6 và DR4), có tiền sử gia đình, típ vảy nến (típ 1 có di truyền, típ 2 không di truyền mà do đột biến gen trong cuộc sống)...[24].

Ngoài yếu tố di truyền, các yếu tố nguy cơ từ môi trường cũng có thể khởi phát hoặc làm nặng tình trạng vảy nến. Dữ liệu từ những nghiên cứu dịch tễ học với nhóm chứng thích hợp đã xác định nhiều yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, béo phì, uống rượu, chế độ ăn, nhiễm trùng, thuốc và stress...[100].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng đánh giá thói quen hút thuốc lá, uống rượu bia cũng như mức độ béo phì (chỉ số BMI) của bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân nam hút thuốc lá (hàng ngày hoặc thỉnh thoảng) là 42,2%, có uống rượu (ít nhất 1 lần/tháng) lên đến 57,8%. Nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn cho thấy tỷ lệ hút thuốc lá là 21% và uống rượu bia là 9% [60], thấp hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Tuy nhiên việc so sánh cũng chỉ mang tính tương đối vì định nghĩa biến số “hút thuốc lá” và “uống rượu bia” khác nhau giữa các nghiên cứu.

Tỷ lệ nhóm quá cân ( $BMI \geq 25$ ) là 14,1% tuy không cao nhưng cần được chú ý trong điều trị và tư vấn giáo dục sức khỏe, nhất là ở những bệnh nhân vảy nến vừa quá cân vừa hút thuốc lá và/hoặc uống rượu bia.

Một trong những nghiên cứu lớn nhất khảo sát mối liên quan giữa hút thuốc lá và béo phì với vảy nến là Nurses' Health Study II. Nghiên cứu này tiến hành trên 78.000 y tá ở Hoa Kỳ cho thấy có mối liên hệ theo mức độ hút thuốc lá và béo phì với nguy cơ bị bệnh vảy nến [102],[103]. Đặc biệt, nghiên cứu ước tính 30% trường hợp vảy nến mới do quá cân ( $BMI > 25$ ). Các nghiên cứu ở châu Âu cũng xác nhận hút thuốc lá và béo phì là những yếu tố nguy cơ độc lập gây vảy nến [104]. Tỷ lệ vảy nến trong nhóm đang hút thuốc lá cao hơn nhóm “chưa bao giờ” hoặc “trước đây” hút thuốc lá [105]. So với những bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc lá, nguy cơ tương đối mắc vảy nến là 1,78 cho người đang hút thuốc lá, và 1,37 cho người trước đây từng hút thuốc lá ( $p < 0,05$ ). Những nghiên cứu bệnh - chứng và dữ liệu dịch tễ học từ

các nhóm dân số châu Âu đã xác nhận mối liên hệ giữa hút thuốc lá và tỷ lệ vảy nến và cho thấy việc hút thuốc lá thụ động ở nhà cũng là một yếu tố nguy cơ mắc vảy nến [106],[107]. Gần đây, một nghiên cứu tại bệnh viện với 818 bệnh nhân vảy nến người lớn cho thấy nhóm hút thuốc lá nhiều (> 20 điếu/ngày) có nguy cơ vảy nến nặng gấp đôi so với nhóm hút thuốc lá ít (< 10 điếu/ngày) [108]. Cả hút thuốc lá và béo phì khởi phát con đường miễn dịch qua trung gian tế bào Th-1, điều này giải thích hợp lý về những mối liên hệ với vảy nến [109]. Mặc dù có những dữ liệu nghiên cứu nói trên, người ta vẫn chưa rõ liệu duy trì cân nặng lý tưởng và không hút thuốc lá có thật sự giảm nguy cơ mắc bệnh vảy nến hay không. Một nghiên cứu bệnh - chứng ở Italia cho thấy thói quen dinh dưỡng dùng nhiều rau và trái cây (cà rốt, cà chua) hay  $\beta$ -caroten có liên quan đến giảm nguy cơ vảy nến. Tuy nhiên điều này vẫn cần thêm chứng cứ để xác nhận rõ hơn nữa [110].

Một số nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn đã chỉ ra mối tương quan giữa uống rượu bia và vảy nến. Nghiên cứu bệnh - chứng trên 144 bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng gồm 285 người bệnh da khác cho thấy tỷ số chênh (odds ratio) mắc vảy nến giữa người sử dụng 100g cồn/ngày so với người không sử dụng là 2,2 [111]. Liên quan đến thói quen uống rượu bia, Higgins và cs chứng minh rượu bia là yếu tố nguy cơ độc lập của vảy nến và có tỷ số chênh 8,01 [112]. Gần đây, một phân tích meta các nghiên cứu bệnh - chứng cho thấy chỉ số chênh mắc vảy nến giữa người uống rượu bia so với người không uống rượu bia là 1.531 ( $P = 0,002$ ), nghĩa là việc uống rượu bia làm tăng nguy cơ bệnh vảy nến [113]. Tuy nhiên mối liên hệ giữa vảy nến và uống rượu bia vẫn còn là vấn đề phức tạp và chưa được hiểu biết rõ ràng. Những kết quả không nhất quán giữa các nghiên cứu nói trên là do không chuẩn hóa cách tính lượng cồn sử dụng cũng như có sự nhiễu thông tin khi khai thác thông tin từ bệnh nhân. Cuối cùng, tác động của lượng cồn sử dụng đối với độ nặng vảy

nền cũng đã được nghiên cứu. Nhiều tác giả cho thấy người nghiện rượu nặng có khuynh hướng có thương tổn viêm và lan rộng hơn. Một số cơ chế giải thích tại sao rượu có thể gây vảy nến; đó là sự điều hòa tăng các cytokine tiền viêm ở những tế bào khác nhau, sự tăng sinh và hoạt hóa tế bào lympho, tăng sinh tế bào sừng cũng như tăng nguy cơ nhiễm trùng [113]. Nói chung, đa số các tác giả khuyên bệnh nhân vảy nến phải “giảm cân, bỏ thuốc lá, bớt rượu bia”.

Nhiễm virus và vi trùng cấp tính đã được báo cáo có liên quan đến sự khởi phát hay làm vảy nến nặng hơn. Nhiễm liên cầu trùng thường là yếu tố khởi phát vảy nến giọt, nhất là ở trẻ em và thanh niên [114]. Có 7,8% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vảy nến thường nặng hơn hoặc tái phát sau một đợt nhiễm trùng cấp như viêm họng, viêm tai giữa hay nhiễm trùng da... Tỷ lệ này có thể cao hơn nếu nghiên cứu sâu hơn với các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định kháng nguyên của các tác nhân nhiễm trùng. Trong một nghiên cứu trên 111 bệnh nhân khởi phát đột ngột hay bùng phát vảy nến, siêu kháng nguyên của *Staphylococcus* được phân lập ở 17% trường hợp. Mối liên quan gần giữa nhiễm liên cầu trùng và vảy nến đã làm các siêu kháng nguyên của vi trùng này được xem là yếu tố chính hoạt hóa tế bào T [115]. Thorleifsdottir và cs cho rằng việc cắt amidan có thể giảm bệnh vảy nến mảng bởi vì amidan tạo ra tế bào T nhận biết các yếu tố quyết định keratin ở da [116]. Nhiễm HIV liên quan đến sự khởi phát vảy nến mảng nặng và không đáp ứng với điều trị thông thường [3]. Tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận trường hợp vảy nến nào liên quan đến nhiễm HIV trong nghiên cứu của mình.

Thuốc có thể gây khởi phát vảy nến trên những người có cơ địa di truyền hoặc không di truyền. Có khá nhiều thuốc được cho là có thể gây khởi phát, tái phát hoặc làm nặng bệnh vảy nến, nhưng bằng chứng rõ nhất là lithium, chẹn beta (beta-blockers), kháng sốt rét, kháng viêm không steroid (NSAIDs)

và tetracycline. Ngoài ra, thuốc ức chế men chuyển, interferons, digoxin, clonidine, carbamazepine, valproic acid, ức chế kênh canxi, yếu tố kích thích kết cụm bạch cầu hạt, kali iodide, ampicillin, penicillin, progesterone, morphine và acetazolamide được cho là làm bùng phát vảy nến. Có 12,5% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng vảy nến của mình có liên quan đến việc sử dụng thuốc, chủ yếu là thuốc chẹn  $\beta$ , NSAIDs và ngưng corticosteroid đột ngột. Vảy nến do thuốc có khuynh hướng xảy ra lần đầu ở bệnh nhân không có tiền sử vảy nến trước đó, và thường giảm bệnh sau khi ngưng thuốc. Vảy nến nặng lên do thuốc có khuynh hướng xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử vảy nến và bệnh vẫn diễn tiến ngay cả khi đã ngưng thuốc [117],[118]. Cơ chế thuốc tác động lên vảy nến vẫn chưa được hiểu một cách rõ ràng. Các dữ liệu nghiên cứu cho thấy vảy nến do chẹn  $\beta$  xảy ra do sự ức chế thụ thể  $\beta_2$  thượng bì dẫn đến giảm cAMP và làm tăng sinh tế bào sừng. Nhiều giả thuyết giải thích sinh bệnh học của vảy nến do lithium. Lithium ức chế inositol monophosphate, làm mất calcium nội bào và tăng sinh tế bào sừng [119]. Ngoài ra, lithium có thể làm tăng sản xuất TNF- $\alpha$  và IFN- $\gamma$  ở tế bào sừng. Thuốc kháng sốt rét có thể làm bùng phát tình trạng vảy nến bằng cách ức chế enzyme transglutaminase và gây tăng sinh thượng bì [120]. Mối liên hệ giữa kháng sinh và vảy nến vẫn còn là vấn đề bàn cãi. Tetracycline có thể gây bùng phát vảy nến thông qua việc mất cAMP nội bào. Tuy nhiên điều này vẫn chỉ là giả thuyết [121]. Cuối cùng, NSAIDs ức chế chuyển hóa acid arachidonic làm tích tụ leukotrienene gây khởi phát vảy nến. Do đó, biết được loại thuốc nào khởi phát hoặc làm bùng phát vảy nến giúp chúng ta phòng ngừa và điều trị một cách có hiệu quả căn bệnh này.

Dùng corticosteroid đường toàn thân cho bệnh nhân vảy nến sẽ gây chuyển từ thể nhẹ sang thể nặng. Nguy hiểm hơn cả là có thể sớm muộn gây vảy nến mũ hoặc đỏ da róc vảy toàn thân. Do vậy, hiện nay các tác giả đều

thống nhất cấm dùng corticosteroid toàn thân cho tất cả các thể vảy nến [24]. Ngừng sử dụng corticosteroid bôi một cách đột ngột cũng có thể gây vảy nến mũ hoặc bùng phát nặng tình trạng vảy nến mảng [3]. Sử dụng corticosteroid nói chung và corticosteroid đường toàn thân nói riêng không hợp lý là một trong những vấn đề thường gặp của bệnh nhân vảy nến tại Việt Nam. Đây cũng là điều cần lưu ý trong giáo dục sức khỏe và tư vấn cho bệnh nhân vảy nến.

Stress tâm lý được chứng minh là yếu tố quan trọng gây khởi phát, tái phát hay làm vảy nến trở nặng. Các dữ liệu hồi cứu chỉ ra rằng bệnh nhân vảy nến gặp những tổn thương nhiều hơn trong khoảng thời gian từ thơ ấu đến trưởng thành. Trước đây, hầu hết những tranh luận về mối liên hệ giữa stress và vảy nến đến từ các báo cáo mang tính rời rạc, nhưng những nghiên cứu gần đây về miễn dịch tâm thần kinh cho thấy có tồn tại mối liên hệ này. Nhiều bằng chứng cho thấy stress gây ra những đáp ứng bất thường về thần kinh nội tiết, có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học các bệnh tự miễn mạn tính, trong đó có vảy nến [121]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 43,8% bệnh nhân vảy nến mô tả stress là yếu tố gây bùng phát hay khởi phát bệnh.

Có 23,4% bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận có hiện tượng Koebner. Tỷ lệ trên có lẽ cao hơn nếu tính cả những bệnh nhân không để ý và nhận biết được hiện tượng này. Theo y văn, khoảng 30% bệnh nhân vảy nến xuất hiện thương tổn trên vùng da bị chấn thương [122]. Ngoài ra, vảy nến cũng có thể xuất hiện sau các dạng tổn thương da khác như bỏng nắng, phát ban do thuốc, phát ban siêu vi...[3].

Ngoài ra, chúng tôi cũng thấy 14,1% bệnh nhân ghi nhận một số yếu tố như nội tiết, chuyển hoá (sốt, rối loạn điện giải, có thai...) cũng liên quan tới sự xuất hiện bệnh. Trên y văn, thay đổi nội tiết, chuyển hóa cũng là những yếu tố có liên quan đến vảy nến. Giảm calci máu được cho là yếu tố khởi phát

tình trạng vảy nến mủ toàn thân. Thai kỳ có thể làm thay đổi tình trạng bệnh và thực tế cho thấy 50% số trường hợp bệnh giảm trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên phụ nữ mang thai có thể bị vảy nến mủ, đôi khi liên quan đến tình trạng hạ calci máu [3].

Trước khi xem xét chọn lựa điều trị cho một bệnh nhân cụ thể, cần khai thác tiền sử về các phương pháp điều trị trước đây và mức độ đáp ứng đối với từng loại thuốc đã sử dụng. Điều này giúp thầy thuốc quyết định phương pháp điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân tại thời điểm đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đã sử dụng nhiều loại thuốc trước đó, từ thuốc bôi đến thuốc uống, từ tây y đến đông y... và chỉ có 3,9% chưa điều trị gì. Kết quả này phản ánh đúng thực tế về sự đa dạng trong các phương pháp điều trị mà một bệnh nhân vảy nến phải trải qua. Nhóm thuốc bôi được dùng nhiều nhất với calcipotriol, corticosteroid, acid salicylic..., đặc biệt là thuốc bôi kết hợp calcipotriol + corticosteroid chiếm đến 44,5%. Theo đa số các tác giả, thuốc bôi dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> (calcipotriol) và corticosteroid là những lựa chọn đầu tiên trong điều trị vảy nến mảng thể nhẹ đến trung bình [3],[27],[37],[38]. Tuy nhiên trên thực tế, dạng kết hợp giữa 2 loại thuốc trên vẫn được bác sĩ ưa chuộng hơn nhằm phát huy tối đa hiệu quả và hạn chế tối thiểu tác dụng phụ của thuốc. Tỷ lệ sử dụng các thuốc toàn thân (methotrexate, soriatane) không cao, có thể do chưa đúng chỉ định hoặc cũng có thể do tâm lý thầy thuốc còn e ngại tác dụng phụ khi kê những loại thuốc này. Tiêm corticosteroid tuy chiếm tỷ lệ thấp (7%) nhưng cần tránh và phải được lưu ý trong giáo dục sức khỏe.

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng**

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tất cả các thể lâm sàng của bệnh vảy nến, trong đó thể mảng chiếm tỷ lệ cao nhất (78,1%), các thể còn lại lần lượt là vảy nến đỏ da toàn thân (8,6%), vảy nến thể mủ (7%), viêm khớp vảy nến (6,3%). Vảy nến thể mảng cũng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của Trương Thị Mộng

Thường với 74,6% [99], và nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn với 80% [60]. Tỷ lệ này trên y văn thậm chí còn cao hơn nữa, lên đến 90% [27].

Vảy nến thể mảng tương đối ổn định nên khi bệnh lan rộng rồi thành đốm da toàn thân thường phải do một số yếu tố kích thích như nhiễm trùng, stress, thuốc... Tuy nhiên có nhiều trường hợp không thể xác định được yếu tố gây chuyển nặng đốm da toàn thân mà bệnh khởi phát bởi giai đoạn viêm với thương tổn hồng ban, tróc vảy, ngứa và lan rộng nhanh chóng [122]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ vảy nến đốm da toàn thân không cao (8,6%), tuy nhiên đây là tình trạng cần được nhập viện để chăm sóc và điều trị tích cực.

Vảy nến thể mũ thường được chia thành 2 thể: khu trú và toàn thân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vảy nến mũ chiếm 7%, với thể tại chỗ là 5,5% và toàn thân là 1,5%, thấp hơn so với y văn (20% số bệnh nhân vảy nến) [122].

Viêm khớp vảy nến chiếm tỷ lệ 6,3% trong đó chủ yếu là ở mức độ nhẹ, chưa biến dạng và tổn thương ít khớp. Tỷ lệ này có thể cao hơn nếu tính những trường hợp, nhất là viêm khớp mức độ nặng, không khám chuyên khoa da liễu mà khám chuyên khoa nội khớp. Theo y văn, tỷ lệ viêm khớp vảy nến thay đổi theo từng nghiên cứu, dao động trong khoảng 5 - 30%. Trong một số trường hợp, triệu chứng viêm khớp có thể xuất hiện trước tổn thương da [3].

Chúng tôi tiến hành đánh giá sự phân bố thương tổn và các vị trí tổn thương đặc biệt (da đầu, móng, vùng nếp gấp). Vảy nến có khuynh hướng đối xứng và đây là đặc điểm có ích cho chẩn đoán xác định. Tuy nhiên thương tổn 1 bên cũng có thể xảy ra [27]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có thương tổn vảy nến đối xứng chiếm 62,5%. Tính chất đối xứng thường rơi vào những trường hợp có mức độ bệnh trung bình đến nặng, với tổn thương lan tỏa.

Da đầu, móng và vùng nếp gấp được xem như những vị trí đặc biệt của thương tổn vảy nến vì ảnh hưởng đáng kể đến thẩm mỹ và nhất là khó điều trị



hơn thương tổn ở những vị trí thông thường [3].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 74,2% bệnh nhân có thương tổn ở da đầu, gần với tỷ lệ trong một nghiên cứu ở Hà Lan là 79% [123]. Da đầu là một trong những vị trí thường gặp nhất của vảy nến lúc khởi phát và trong suốt quá trình bệnh. Nói chung, có khoảng 50 - 80% bệnh nhân vảy nến khai nhận có thương tổn ở da đầu [123]. Mức độ tổn thương từ rất nhẹ với vảy mịn, ít đến nặng với những mảng đóng mài dày bao phủ khắp da đầu. Đặc trưng của vảy nến da đầu là thương tổn thường ở ranh giới giữa da đầu và vùng mặt, cổ hay sau tai [3],[123].

Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương móng là 46,9%, từ mức độ nhẹ chỉ có lõm móng cho đến mức độ nặng với tổn thương toàn bộ gây biến dạng móng. Tỷ lệ tổn thương móng dao động theo từng nghiên cứu trong khoảng 10 - 55% bệnh nhân vảy nến nói chung và lên đến 85% bệnh nhân viêm khớp vảy nến [123].

Chúng tôi cũng ghi nhận có 3,1% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có thương tổn ở vùng nếp gấp như nách, bẹn, dưới vú... Tỷ lệ này trong y văn là 2 - 6% [123]. Về mặt lâm sàng, vảy nến nếp gấp là những thương tổn trên những vùng da rất viêm, thường ít hay không tróc vảy như ở da đầu hay các mảng thương tổn trên thân mình. Vì có giới hạn khá rõ nên vảy nến nếp gấp cần được chẩn đoán phân biệt với nấm da.

Vảy nến mảng chiếm tỷ lệ cao nhất nên được nghiên cứu nhiều hơn cả về sinh bệnh học, phương pháp điều trị và cả cách đánh giá mức độ bệnh thông qua chỉ số PASI. Trong số 100 bệnh nhân vảy nến mảng của chúng tôi, chỉ số PASI trung bình là 10,97, với mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất (58%). Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn (65%) [60],

nhưng khác với nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường với đa số là vảy nến nặng (PASI > 20 chiếm 40,3%) [99].

Đánh giá mối liên quan giữa PASI với một số yếu tố, chúng tôi nhận thấy PASI không liên quan với giới tính cũng như BMI trong khi liên quan đến thời gian bệnh. Chỉ số PASI ở người có thời gian bệnh > 5 năm cao hơn người có thời gian bệnh  $\leq 5$  năm có ý nghĩa thống kê.

#### **4.2. Rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến**

Các nghiên cứu về chuyển hóa lipid trên bệnh nhân vảy nến được tiến hành từ đầu thế kỷ 20, tập trung vào lipid bề mặt da, lipid lớp sừng, phospholipid thượng bì, lipid huyết thanh, LDL-C lớp bì trong thương tổn vảy nến, chuyển hóa lipid, stress oxy hóa, cũng như mối tương quan giữa các chỉ số viêm và chỉ số lipid với triệu chứng lâm sàng. Dữ liệu từ y văn cho thấy có mối liên hệ giữa lipid và những bất thường về miễn dịch. Vì vậy, người ta nói vảy nến cũng có thể được xem như một hội chứng chuyển hóa miễn dịch [124].

Cách đây khoảng nửa thế kỷ, Lea và cs đã báo cáo về tình trạng tăng nồng độ lipid huyết thanh trên bệnh nhân vảy nến [125]. Những năm gần đây, vấn đề này vẫn tiếp tục được nghiên cứu ở các nhóm dân số khác nhau trên thế giới [51],[52],[53]. Những tiến bộ hiện nay trong nghiên cứu về vai trò của các tế bào viêm trong sinh bệnh học vảy nến đã làm thay đổi quan niệm về vảy nến: xem bệnh vảy nến là một quá trình viêm hệ thống, làm tăng tỷ lệ các bệnh lý khác kèm theo. Tương tự như vảy nến, hội chứng chuyển hóa (gồm béo bụng, tăng huyết áp, đái tháo đường type 2, tăng triglyceride máu và giảm HDL-C) đặc trưng bởi sự gia tăng hoạt động miễn dịch của tế bào Th1. Điều này giải thích vảy nến có thể liên quan với hội chứng chuyển hóa do có chung con đường viêm [124].

Có 2 phương pháp nghiên cứu nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy

nền: nghiên cứu dựa vào dân số (population - based study) và nghiên cứu bệnh - chứng (case-control study). Nghiên cứu dựa vào dân số thường hồi cứu trên một cơ sở dữ liệu với số lượng bệnh nhân rất lớn, có thể lên đến hàng chục thậm chí hàng trăm ngàn bệnh nhân có so sánh với nhóm dân số không mắc vảy nến (có thể bệnh lý khác). Trong khi đó, nghiên cứu bệnh - chứng được thiết kế thành 2 nhóm: nhóm vảy nến và nhóm chứng (người bình thường khỏe mạnh) tương đồng về tuổi và giới với số lượng vài chục đến vài trăm đối tượng mỗi nhóm.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 128 bệnh nhân vảy nến có so sánh với 128 người làm chứng. Không có sự khác biệt về tuổi, giới tính, BMI, hoạt động thể lực và hút thuốc lá giữa 2 nhóm nghiên cứu (**Bảng 3.19**). Kết quả này đảm bảo tiêu chuẩn tương đồng ít nhất về 2 biến số độc lập là tuổi và giới, từ đó có thể so sánh nồng độ lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu một cách khách quan. Nhóm vảy nến có tần suất uống rượu cao hơn so với nhóm chứng. Trên thực tế và y văn, uống rượu là một trong những thói quen ở bệnh nhân vảy nến, nhất là những người bị ảnh hưởng tâm lý nhiều.

#### **4.2.1. Kết quả lipid máu của nhóm vảy nến**

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung là 53,9%, trong đó tăng cholesterol TP và tăng TG chiếm tỷ lệ cao nhất (cùng là 25%), tiếp theo là giảm HDL-C (21,9%), tỷ lệ Cholesterol TP/HDL-C > 5 (20,3%) và cuối cùng là LDL-C (14,8%).

Tỷ lệ rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến thay đổi theo từng nghiên cứu, dao động từ 6,4-50,9% [8]. Wu Y. và cs tiến hành nghiên cứu trên 1.127 bệnh nhân vảy nến và 1.127 người nhóm chứng cho thấy tỷ lệ đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu ở bệnh nhân vảy nến cao hơn nhóm chứng. Với kết quả của nghiên cứu lớn này, các tác giả khẳng định bệnh nhân

vảy nến có tỷ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch và những bệnh lý khác cao hơn so với người không bệnh vảy nến [67]. Một nghiên cứu dựa vào dân số với cỡ mẫu lớn cho thấy bệnh nhân vảy nến có tỷ lệ rối loạn lipid máu là 56,9% cao hơn so với nhóm chứng (47,3%) có ý nghĩa thống kê [69]. Nghiên cứu cắt ngang trên 120 bệnh nhân vảy nến người Pakistan cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu là 55,8% [56]. Hai nghiên cứu nói trên có tỷ lệ rối loạn lipid máu xấp xỉ với tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi (53,9%). Tuy nhiên, một nghiên cứu khác trên 70 bệnh nhân vảy nến người Bosnia và Herzegovina lại cho tỷ lệ rối loạn lipid máu cao hơn (62,9%) [53]. Nói chung việc so sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến giữa các nghiên cứu chỉ mang tính tương đối vì tiêu chuẩn định nghĩa rối loạn lipid máu không thống nhất giữa các tác giả. Chẳng hạn, trong nghiên cứu của Dreier và cs, rối loạn lipid máu khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn: cholesterol TP > 6,2 mm/l, TG > 2,26 mm/l, LDL-C > 3,36 mm/l và HDL-C < 1,03 mm/l [69]. Tiêu chuẩn trong nghiên cứu của Jamil A và cs là: cholesterol TP > 5,17 mm/l, TG > 1,69 mm/l, LDL-C > 3,36 mm/l và HDL-C < 1,03 mm/l [57]. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi lấy các ngưỡng giá trị theo tiêu chuẩn ATP III: cholesterol TP  $\geq$  6,20 mm/l, TG  $\geq$  2,26 mm/l, LDL-C  $\geq$  4,13 mm/l, và HDL-C < 1,03 mm/l [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tiến hành đánh giá mối liên quan giữa nồng độ các loại lipid máu với một số yếu tố như giới tính, thời gian bệnh, thể lâm sàng, BSA và PASI.

Về mặt giới tính, nồng độ HDL-C ở nam thấp hơn nữ có ý nghĩa thống kê, các chỉ số lipid còn lại không có sự khác biệt (**Bảng 3.23**). HDL-C ở nữ cao hơn so với nam là kết quả thường thấy trong dân số chung ở người bình thường mọi nhóm tuổi [126].

Chúng tôi chia bệnh nhân vảy nến thành 2 nhóm: (1) thời gian bệnh  $\leq$  5 năm (64 ca), và (2) thời gian bệnh > 5 năm (64 ca). Tiến hành phân tích so

sánh giữa 2 nhóm cho thấy các chỉ số lipid ở nhóm 1 có vẻ “tốt” hơn nhóm 2, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nói cách khác, nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến không liên quan đến thời gian bệnh. Điều này thấy rõ trong nghiên cứu của Mallbris và cs trên 200 bệnh nhân vẩy nến vừa mới khởi phát bệnh so với 285 người nhóm chứng. Nhóm bệnh nhân vẩy nến vừa khởi phát bệnh đã có nồng độ lipid máu cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nghĩa là không thấy vai trò của thời gian bệnh trên biến đổi nồng độ lipid máu. Từ đó các tác giả kết luận rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến có thể do di truyền hơn là mắc phải [81]. Tương tự như vậy, Taheri Sarvtin và cs cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa nồng độ lipid máu với thời gian bệnh trong nghiên cứu của mình [57].

Về thể lâm sàng, không có sự khác biệt về nồng độ lipid máu giữa các thể thông thường, đỏ da toàn thân, vẩy nến mũ và viêm khớp vẩy nến. Ngoài thể thông thường chiếm số lượng (và tỷ lệ) cao nhất, các thể lâm sàng còn lại có số ca không nhiều, cụ thể là đỏ da toàn thân 11 ca (8,6%), vẩy nến mũ 9 ca (7%) và viêm khớp vẩy nến 8 ca (6,3%). Những kết quả này tuy phản ánh đúng tỷ lệ các thể lâm sàng vẩy nến trên thực tế, nhưng lại không đem lại lợi ích về mặt thống kê với số trường hợp đỏ da toàn thân, vẩy nến mũ và viêm khớp vẩy nến không đủ lớn để xác định sự khác biệt. Đa số các nghiên cứu trên thế giới về nồng độ lipid máu thường đánh giá ở nhóm bệnh nhân vẩy nến thông thường (mảng mạn tính), những thể khác nếu có chỉ là viêm khớp vẩy nến.

Về mức độ nặng của bệnh, chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa các chỉ số lipid với BSA và PASI. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Mallbris và cs [81]. Trong khi đó Javidi và cs thấy rằng cholesterol TP tăng theo độ nặng của bệnh có ý nghĩa thống kê, LDL-C tăng nhưng không có ý nghĩa, TG và HDL-C không liên quan đến độ nặng vẩy nến [78]. Tuy nhiên

cách phân loại độ nặng vảy nến của Javidi khác với chúng tôi, dựa vào BSA với nhẹ ( $BSA < 30\%$ ), vừa ( $BSA$  từ  $30\%$  đến  $50\%$ ) và nặng ( $BSA > 50\%$ ) [78]. Cũng phân loại độ nặng vảy nến khác với chúng tôi, Jamil và cs cho thấy nhóm vảy nến nhẹ ( $PASI < 7$ ) có tỷ lệ rối loạn lipid máu là  $23,3\%$  trong khi nhóm vảy nến nặng ( $PASI > 12$ ) có tỷ lệ rối loạn lipid máu là  $83,3\%$ , nhưng không thấy tác giả đánh giá ý nghĩa thống kê của sự khác biệt [56]. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, Taheri Sarvtin và cs phân loại độ nặng vảy nến theo PASI, với nhẹ ( $PASI < 10$ ), vừa ( $10 \leq PASI < 20$ ) và nặng ( $PASI \geq 20$ ). Kết quả cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PASI với tăng lipid máu [57].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa nồng độ các loại lipid máu với những yếu tố như giới tính, thời gian bệnh, thể lâm sàng, BSA và PASI.

#### **4.2.2. So sánh kết quả lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu**

Chúng tôi tiến hành so sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu và cả so sánh nồng độ lipid máu giữa 2 nhóm. Kết quả cho thấy, *tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung, tỷ lệ tăng cholesterol TP, tỷ lệ tăng TG, tỷ lệ giảm HDL-C và tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C  $> 5$*  ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Trong khi đó, tỷ lệ tăng LDL-C nhóm bệnh ( $14,8\%$ ) cao hơn nhóm chứng ( $9,4\%$ ) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Về nồng độ lipid máu, các chỉ số lipid của nhóm bệnh “xấu” hơn các chỉ số nhóm chứng (nồng độ cholesterol TP, TG, LDL-C, tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C cao hơn; nồng độ HDL-C thấp hơn), nhưng chỉ TG và tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Xét về sinh bệnh học xơ vữa động mạch, LDL-C và TG là những loại lipid có hại, càng cao càng nguy hiểm, trong khi HDL-C là lipid có lợi, càng

cao càng tốt. Cholesterol TP cao thì có thể HDL-C cao hoặc LDL-C cao hoặc cả 2 đều cao. Do vậy nếu chỉ làm cholesterol TP để đánh giá rối loạn lipid máu là không đúng. Trong thực hành lâm sàng, người ta thường xét nghiệm định lượng TG, cholesterol TP và HDL-C, sau đó dùng công thức tính LDL-C = cholesterol TP - HDL-C - TG/2,2 (nếu các giá trị được tính theo đơn vị mm/L). Hiện nay người ta ít hoặc không xét đến trị số của cholesterol TP nữa vì những lý do nêu trên. Khi nói đến rối loạn lipid máu là nói đến LDL, HDL và TG. Vì giữa cholesterol TP và HDL-C có tác động trái ngược nhau nên người ta tính tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C để đánh giá mức độ nguy cơ. Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ bệnh mạch vành ở nam giới gia tăng nếu tỷ lệ này lớn hơn 5 [49].

Tại sao tỷ lệ tăng cholesterol TP và tỷ lệ giảm HDL-C nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nhưng nồng độ 2 loại lipid này lại không khác biệt giữa 2 nhóm? Điều này có thể giải thích thông qua cỡ mẫu nhóm nghiên cứu và phương sai nồng độ lipid máu. Cỡ mẫu chỉ đủ xác định sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn lipid máu mà chưa đủ lớn để xác định sự khác biệt về nồng độ cholesterol TP, HDL-C, LDL-C. Ngoài ra, nồng độ các loại lipid máu đều có phương sai khá cao cho thấy sự dao động tương đối lớn ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

Tuy vậy, nhìn chung các lipid máu “xấu” (cholesterol TP, TG, LDL-C) ở nhóm bệnh có khuynh hướng cao hơn so với nhóm chứng, và ngược lại lipid máu “tốt” (HDL-C) ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng.

Trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến so với người bình thường khỏe mạnh nhưng cho kết quả không thống nhất với những chỉ số và nồng độ lipid khác nhau. **Bảng 1.7** thể hiện rõ điều đó với một số nghiên cứu cùng với những kết quả thật đa dạng. Đa số

các nghiên cứu so sánh nồng độ lipid máu giữa nhóm bệnh và chứng, chỉ có một số ít so sánh tỷ lệ rối loạn lipid máu.

Các nghiên cứu so sánh nồng độ lipid máu giữa bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê những chỉ số như cholesterol TP [57],[58],[127]; LDL-C [57],[78],[127];[128],[129]; VLDL-C [81],[128]; và TG [78],[128]. Chỉ có một số ít nghiên cứu ở nước ngoài không thấy sự khác biệt về nồng độ lipid máu giữa bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng [55],[130],[131]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn trên 100 bệnh nhân vảy nến cho thấy tỷ lệ hội chứng chuyển hoá là 38%. Tuy nhiên, khi so sánh nồng độ các loại lipid máu, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh và chứng [60]. Mặc dù nghiên cứu này cũng tiến hành tại bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh nhưng cho kết quả không thống nhất với kết quả của chúng tôi. Điều này có thể giải thích do sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu (dùng để xác định mối liên hệ giữa vảy nến và hội chứng chuyển hoá), tiêu chuẩn chọn bệnh, đặc điểm đối tượng nghiên cứu (tuổi > 18) của nghiên cứu này so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này một lần nữa cho chúng ta thấy sự không đồng nhất về mặt kết quả của những nghiên cứu về lipid máu ở bệnh nhân vảy nến.

Chúng tôi đã đạt được mục tiêu là xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung cũng như tỷ lệ từng loại lipid máu nói riêng trên bệnh nhân vảy nến và có so sánh với nhóm đối chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu không giải thích được tại sao tỷ lệ tăng LDL-C cũng như nồng độ LDL-C trên bệnh nhân vảy nến lại không khác biệt so với nhóm đối chứng. Trong khi đó, theo đa số kết quả nghiên cứu trên thế giới, nồng độ LDL-C trên bệnh nhân vảy nến cao hơn so với người bình thường tương đồng với tuổi và giới.

Để có cái nhìn cụ thể và rõ ràng hơn về xu hướng nghiên cứu mối liên quan giữa vảy nến và lipid máu trong thời gian gần đây 2014 - 2015,



chúng tôi lập bảng đối chiếu sau đây:

**Bảng 4.1. Một số nghiên cứu rối loạn lipid máu giai đoạn 2014 - 2015**

| <b>Tác giả</b>                                     | <b>Thiết kế nghiên cứu</b>                                  | <b>Kết quả</b>  |
|--|---|---|
| Ghafoor R<br>(Pakistan 2015)                       | Bệnh - chứng, 128<br>vây nền - 128 chứng                    | Cholesterol TP, TG, LDL-C cao hơn<br>và HDL-C thấp hơn so với nhóm<br>chứng   |
| Santos-Juanes J<br>(Chile 2015)                    | Hồi cứu, 661 vây nền<br>- 661 chứng                         | Tỷ lệ rối loạn cholesterol TP và LDL-<br>C cao hơn so với nhóm chứng.   |
| Salihbegovic EM<br>(Bosnia và<br>Herzegovina 2015) | Cắt ngang, 70 vây<br>nền                                    | Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 62,85%;<br>trong đó: 39% tăng TG, 36% tăng<br>HDL-C.  |
| Fahad Al Harthi<br>(Saudi Arabia<br>2014)          | Bệnh - chứng, 94 vây<br>nền - 100 chứng                     | Cholesterol TP, TG, LDL-C, tỷ lệ<br>cholesterol TP/HDL-C cao hơn và<br>HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng   |
| Ma C<br>(Hoa Kỳ 2014)                              | Cắt ngang, dựa vào<br>dân số, 353 vây nền -<br>13.065 chứng | Vây nền không liên quan đến rối loạn<br>lipid   |
| Jamil A<br>(Pakistan 2014)                         | Cắt ngang, 120 vây<br>nền                                   | Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 55,8%;<br>trong đó: 28,3% tăng cholesterol TP,<br>36,7% tăng TG, 26,7% tăng LDL-C,<br>29,2% giảm HDL-C  |
| Taheri Sarvtin M<br>(Iran 2014)                    | Bệnh - chứng, 50 vây<br>nền - 50 chứng                      | Cholesterol TP, TG, LDL-C, VLDL-<br>C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với<br>nhóm chứng  |
| El Asmi MA<br>(Tunisy 2014)                        | Bệnh - chứng, 91 vây<br>nền - 91 chứng                      | TG, LDL-C, VLDL-C cao hơn và<br>HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng  |
| Chúng tôi<br>(Việt Nam 2015)                       | Bệnh - chứng, 128<br>vây nền - 128 chứng                    | Tỷ lệ rối loạn lipid máu là 53,9%;<br>trong đó: 25% tăng cholesterol TP,<br>25% tăng TG, 14,8% tăng LDL-C, và<br>20,3% giảm HDL-C. TG, tỷ lệ<br>cholesterol TP/HDL-C cao hơn so với<br>nhóm chứng |

Bảng 4.1. cho thấy có 4 nghiên cứu với thiết kế tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Đặc biệt nghiên cứu của Ghafoor R và cs ở Pakistan có số bệnh nhân vảy nến và nhóm chứng bằng với nghiên cứu của chúng tôi. Ghafoor R và cs cho thấy nồng độ cả 4 chỉ số là cholesterol TP, TG, HDL-C và LDL-C ở nhóm vảy nến đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [51]. Ba nghiên cứu bệnh - chứng còn lại ở Saudi Arabia, Iran và Tunisy cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cả 4 chỉ số lipid nói trên giữa 2 nhóm nghiên cứu [54],[57],[58]. Ngoài ra, tương tự nghiên cứu của chúng tôi, Fahad Al Harthi và cs (Saudi Arabia) cho thấy tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê [54].

Hai nghiên cứu cắt ngang của Salihbegovic EM (Bosnia và Herzegovina) và Jamil A [Pakistan] cùng xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung cũng như tỷ lệ rối loạn từng loại lipid máu. Trong số đó, tăng TG chiếm tỷ lệ cao nhất so với các lipid máu còn lại [53],[56]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với tăng TG chiếm tỷ lệ cao nhất (25%). Tuy nhiên nghiên cứu cắt ngang còn lại của Ma C và cs (Hoa Kỳ) trên 353 bệnh nhân vảy nến so sánh với 13.065 người nhóm chứng lại không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ lipid máu của bệnh nhân vảy nến so với người không mắc bệnh. Các tác giả giải thích do cỡ mẫu chưa đủ lớn [55].

Nghiên cứu hồi cứu của Santos-Juanes J trên số lượng lớn 661 bệnh nhân vảy nến có so sánh với 661 người đối chứng cho thấy Tỷ lệ rối loạn cholesterol TP và LDL-C cao hơn so với nhóm chứng [52].

Nói chung, những nghiên cứu gần đây trong khoảng thời gian 2014 - 2015 cũng giống như các nghiên cứu cách hàng chục năm về trước đều có nhiều bằng chứng chỉ ra mối liên quan mạnh mẽ giữa vảy nến và bất thường chuyển hóa acid béo.

Vậy thì, tại sao có rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến? Một số cơ chế giải thích điều này như tính chất viêm mạn tính, chuyển hóa tại chỗ và

toàn thân, yếu tố di truyền, lối sống, sử dụng một số thuốc điều trị vảy nến...

Vảy nến là tình trạng viêm mạn tính đặc trưng bởi sự gia tăng hoạt động của tế bào Th1 và Th17. Ngoài những tương đồng về miễn dịch giữa vảy nến và các bệnh lý liên quan, có một số gen chung giữa những tình trạng này; đó là HLA-Cw6 và TNF- $\alpha$ . Hơn nữa, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-1 và IL-17 cũng góp phần tạo nên những bất thường tiền xơ vữa như rối loạn lipid máu, đề kháng insulin, rối loạn chức năng nội mô, hoạt hóa hệ thống đông máu, và stress tiền oxy hóa [124]. TNF- $\alpha$  là một chất hoạt hóa mạnh enzym c-Jun amino-terminal kinase, qua đó kích thích chất điều hòa hoạt tính tiền viêm protein-1 và có liên hệ với béo phì. Nó cũng có thể dẫn đến sự đề kháng insulin thông qua ức chế quá trình phosphoryl hóa thụ thể tyrosine và thụ thể substrate 1 của insulin [124],[132].

Chuyển hóa lipoprotein bị ảnh hưởng nhiều bởi di truyền, và biểu hiện rối loạn lipid máu do béo phì và/hoặc đề kháng insulin thay đổi khác nhau giữa các bệnh nhân. Vảy nến liên quan đến bất thường chuyển hóa lipid huyết tương, và đái tháo đường liên quan đến sự bài tiết và nhạy cảm insulin [133]. Ngoài ra, những biến đổi trong chuyển hóa lipid ở bệnh nhân vảy nến có thể liên quan đến một số bất thường của hệ tiêu hóa. Hệ tiêu hóa đóng vai trò chủ động trong quá trình chuyển hóa lipid. Hầu như tất cả các đoạn của hệ tiêu hóa bệnh nhân vảy nến đều có những bất thường về cấu trúc và chức năng [134].

Trong bệnh vảy nến, rối loạn chuyển hóa lipid tại chỗ như phospholipids, ceramides, acid béo tự do và cholesterol ở da dẫn đến tương tác phân tử giữa thượng bì và huyết thanh gây nên rối loạn lipid máu. Quá trình tróc vảy liên tục được cho là đóng vai trò trong rối loạn lipid máu [124]. Một nghiên cứu gần đây do He L và cs tiến hành chỉ ra rằng quá trình viêm đóng vai trò quan trọng trong rối loạn HDL-C và LDL-C và gây ra yếu tố nguy cơ tim mạch [135].

Một số yếu tố bệnh lý khác cũng làm gia tăng nguy cơ bất thường

chuyển hóa lipid ở bệnh nhân vẩy nến, đó là BMI cao ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), tiền sử gia đình tăng lipid máu, lối sống ít vận động, chế độ ăn nhiều chất béo, và sử dụng retinoid hay cyclosporine điều trị vẩy nến [136],[137]. Một vài thuốc điều trị vẩy nến cũng có thể gây rối loạn nồng độ lipid vì ảnh hưởng đến lipid tuần hoàn. Gần đây có báo cáo cho thấy infliximab làm tăng triglyceride khi được sử dụng điều trị vẩy nến khớp [138].

Đối chiếu với nghiên cứu của chúng tôi, có những yếu tố phù hợp giải thích cho bất thường chuyển hóa lipid là: lối sống ít vận động (hoạt động thể lực không đều chiếm 77,3%), uống rượu, bia (tỷ lệ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê)...Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc có thể làm tăng lipid máu là không cao (soriatane chỉ chiếm 3,9%).

Ngoài vẩy nến, nhiều nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng cũng cho thấy mối liên hệ giữa lipid máu và những bệnh qua trung gian miễn dịch khác, nhưng bản chất của mối liên hệ này chưa được biết rõ. Rối loạn lipid máu và kéo theo là xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân mắc các bệnh qua trung gian miễn dịch có thể phản ánh yếu tố di truyền ảnh hưởng đến cả chuyển hóa lipid lẫn các rối loạn qua trung gian miễn dịch. Gần đây, một nghiên cứu di truyền đã phát hiện ra một số vị trí (locus) chung giữa những bệnh qua trung gian miễn dịch (bệnh Crohn, viêm đại tràng loét, viêm khớp dạng thấp, đái tháo đường type 1, vẩy nến, sarcoidosis) với TG, LDL-C và HDL-C. Kết quả này đã mang lại đột phá mới trong hiểu biết về cơ chế rối loạn lipid máu và những bệnh qua trung gian miễn dịch, từ đó có thể mở ra những thử nghiệm lâm sàng liên quan đến các thuốc hạ lipid máu và kháng viêm [139].

Y văn về nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến cho những kết quả khác nhau. Chẳng hạn, Bajaj và cs thấy rằng bệnh nhân vẩy nến có cholesterol TP, TG và LDL-C tăng nhưng VLDL-C và HDL-C khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [62]. Trong một nghiên cứu khác, cholesterol TP, TG, LDL-C và VLDL-C cao hơn và HDL-C thấp hơn so với

nhóm chúng, vì vậy tác giả khuyên tầm soát rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến lan tỏa [57]. Một nghiên cứu gần đây của El Asmi và cs cho thấy TG, LDL-C, VLDL-C cao hơn trong khi HDL-C thấp hơn so với nhóm chúng [58]. Nghiên cứu của chúng tôi lại thấy TG và tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C tăng so với nhóm chúng có ý nghĩa thống kê. Tại sao có sự không thống nhất về những kết quả nghiên cứu như vậy? Có thể giải thích điều này thông qua sự khác biệt giữa các đối tượng nghiên cứu về yếu tố di truyền, độ tuổi, giới tính, lối sống, độ nặng của vảy nến, hoạt động hàng ngày và chế độ ăn [57].

Từ những kết quả nói trên cho thấy bệnh nhân vảy nến cần được tầm soát rối loạn lipid máu. Vậy chiến lược tầm soát như thế nào? Có một số hướng dẫn cấp quốc gia khuyến cáo tầm soát các bệnh kèm theo nói chung và rối loạn lipid máu nói riêng trên bệnh nhân vảy nến.

Năm 2008, Hội Vảy nến Hoa Kỳ dựa vào những khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ đã khuyên bệnh nhân vảy nến xét nghiệm lipid máu tối thiểu mỗi 5 năm hay mỗi 2 năm nếu có yếu tố nguy cơ như tiền sử gia đình, đái tháo đường hay hiện đang hút thuốc lá. Mục tiêu là cholesterol TP < 200 mg/dL (5,17 mm/dL); HDL-C  $\geq$  50 mg/dL; LDL-C tối ưu < 100 mg/dL (2,58 mm/L) [140].

Gần đây nhất, vào năm 2015, Hội nghị quốc gia về vảy nến tại Đức đã đưa ra những khuyến cáo nhằm phát hiện sớm 12 tình trạng sau đây: tăng huyết áp động mạch, rối loạn lipid máu, béo phì, tiểu đường, hội chứng chuyển hóa, viêm gan không do rượu, trầm cảm, lạm dụng nicotine, lạm dụng rượu, bệnh ruột viêm mạn tính, viêm khớp vảy nến và lymphoma ác tính. Theo đó, bệnh nhân vảy nến cần làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán và bắt đầu điều trị nếu cholesterol TP > 240 mg/dL (6,20 mm/L); hoặc LDL-C > 100 mg/dL (2,58 mm/L) nếu yếu tố nguy cơ tim mạch cao, > 130 mg/dL (3,36 mm/L) nếu yếu tố nguy cơ tim mạch trung bình, > 160 mg/dL (4,13 mm/L) nếu yếu tố nguy cơ tim mạch thấp; hoặc TG > 200 mg/dL (2,26 mm/L).

Trong trường hợp đã kiểm soát lipid, khuyến cáo về khoảng thời gian xét nghiệm theo dõi là mỗi 12 tháng cho vảy nền nhẹ, mỗi 6 tháng cho vảy nền nặng hoặc vảy nền đang điều trị toàn thân. Trong trường hợp điều trị bằng retinoid toàn thân, xét nghiệm mỗi 2 tháng [141].

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu trong nhóm vảy nền cao hơn nhóm chứng, nhưng không có mối liên quan giữa nồng độ lipid máu với các yếu tố như thời gian bệnh, giới tính, thể lâm sàng, BSA và PASI. Với rất nhiều chứng cứ về vấn đề này từ các nghiên cứu trên khắp thế giới, đồng thời tham khảo những hướng dẫn quốc gia kể trên, chúng tôi khuyến cáo tầm soát rối loạn lipid máu trên tất cả những bệnh nhân vảy nền vào khám với chúng ta bất kể thời gian bệnh, giới tính, thể lâm sàng cũng như độ nặng của bệnh.

Ngoài ra, ngày càng có nhiều bằng chứng về mối liên quan giữa vảy nền và những bệnh lý khác như bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm gan không do rượu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh thận mạn tính, đặc biệt là nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch và các yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì và hội chứng chuyển hóa, hút thuốc lá và lạm dụng rượu... Tuy nhiên dữ liệu về những vấn đề nói trên còn hạn chế tại Việt Nam vì số lượng đề tài nghiên cứu rất ít. Hy vọng rằng trong tương lai chúng ta sẽ có những nghiên cứu sâu trên số lượng mẫu lớn để có được bức tranh toàn cảnh về đặc điểm lâm sàng cũng như các yếu tố liên quan, các bệnh lý kèm theo, nhất là nhóm bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân vảy nền Việt Nam, từ đó góp phần chăm sóc và điều trị vảy nền một cách toàn diện và hiệu quả.

#### **4.3. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin**

Thử nghiệm lâm sàng của chúng tôi được thực hiện trên 60 bệnh nhân vảy nền mảng, chia ngẫu nhiên thành hai nhóm điều trị:

- Nhóm nghiên cứu (30 bệnh nhân): uống simvastatin 40 mg/ngày, kết hợp bôi mỡ calcipotriol/betamethasone dipropionate 1 lần/ngày liên tục trong

8 tuần.

- Nhóm đối chứng (30 bệnh nhân): bôi mỡ calcipotriol/betamethasone dipropionate 1 lần/ngày liên tục trong 8 tuần.

Đặc điểm đối tượng của hai nhóm là tương đồng nhau về tuổi, thời gian bệnh, giới tính, nồng độ lipid máu, IGA, BSA và PASI với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.30**). Do vậy, kết quả nghiên cứu so sánh giữa 2 nhóm là khoa học và chính xác.

#### **4.3.1. Đáp ứng lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm uống simvastatin + thuốc bôi mỡ calcipotriol/betamethasone dipropionate và nhóm thuốc bôi mỡ calcipotriol/betamethasone dipropionate đều cho hiệu quả điều trị vảy nến mảng nhưng nhóm thứ nhất cho tác dụng nhanh và hiệu quả hơn nhóm thứ hai.

Nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả đáng kể của sự kết hợp thuốc uống simvastatin 40 mg/ngày vào thuốc bôi mỡ calcipotriol/betamethasone dipropionate trong điều trị vảy nến.

Các chỉ số theo dõi lâm sàng như tỷ lệ PASI-75 và tỷ lệ IGA 0/1 giữa 2 nhóm đều khác biệt có ý nghĩa thống kê vào tuần thứ 8.

Ngoài ra, % giảm chỉ số PASI ở nhóm 1 cũng tốt hơn hẳn nhóm 2. Sau 8 tuần điều trị, tỷ lệ “Rất tốt”, “Tốt”, “Khá” lần lượt là 10%, 60% và 10% so với 3,3%, 36,7% và 3,3% ở nhóm đối chứng.

Nếu xét riêng nhóm 1, ngay ở tuần thứ tư, chỉ số PASI đã khác biệt so với trước điều trị, và ở tuần thứ 8 thì sự khác biệt càng rõ nét hơn. Điều này không thấy ở nhóm 2.

Những kết quả nói trên cho thấy simvastatin làm gia tăng hiệu quả điều trị mà không có tác dụng phụ kèm theo, hiệu quả xuất hiện sớm, ngay sau 4 tuần điều trị.

Nhóm thuốc statin được xem là có tiềm năng trong điều trị vảy nến từ những năm 1990 của thế kỷ trước nhờ tác dụng kháng viêm và điều hòa miễn



dịch. Trong khi một số tác giả không xác định được hiệu quả của statin trong vẩy nến thì [142], thì những tác giả khác lại cho thấy statin có thể có ích trong điều trị một số bệnh lý da, bao gồm cả vẩy nến [17]. Tác dụng lâm sàng có được nhờ ức chế sự kết dính bạch cầu với ICAM-1 qua trung gian LFA-1 hoặc bởi ức chế các chất trung gian tiền viêm [143],[144].

Lợi ích của thuốc hạ cholesterol máu trên vẩy nến tùy thuộc vào một số cơ chế. Đó là điều hòa giảm LFA-1, ức chế kết dính nội mô tiểu cầu, hoạt động của tế bào diệt tự nhiên và thoát mạch, ức chế các cytokine tiền viêm như TNF- $\alpha$ , IL-1 và IL-6, làm giảm CRP, thúc đẩy tế bào Th1 chuyển thành Th2 và ức chế các thụ thể cytokine Th1 trên tế bào T. Dường như những cơ chế nói trên làm hạn chế sự hoạt hóa các tế bào lympho và suy giảm sự quá trình thâm nhiễm vào vùng viêm [145].

Nghiên cứu của Zhang X và cs cho thấy statin có thể làm sản xuất ra IFN- $\gamma$ , IL-4 và IL-17 ở đơn bào, điều này làm ức chế chuyển dạng và tiết IL-17 ở tế bào T CD4(+) [146]. Gần đây tế bào T CD4(+), hay còn gọi là Th17, được chứng minh có vai trò trung tâm trong phát triển các bệnh tự miễn nói chung và vẩy nến nói riêng [26].

Về mặt lâm sàng, cải thiện triệu chứng vẩy nến nghĩa là giảm các thương tổn da được đánh giá khách quan qua việc giảm chỉ số PASI. Trên y văn, chúng tôi thấy có một số báo cáo về sử dụng simvastatin điều trị vẩy nến. Nghiên cứu thứ nhất do Shirinsky và cs tiến hành tại Nga vào năm 2007, khảo sát hiệu quả của simvastatin trong điều trị vẩy nến mảng. Bệnh nhân trong nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên, vẩy nến mảng chiếm > 10% diện tích cơ thể và chỉ số PASI tối thiểu là 12. Có 7 bệnh nhân điều trị bằng simvastatin liều 40mg/ngày trong 8 tuần và theo dõi mỗi 4 tuần, sử dụng PASI và chỉ số chất lượng cuộc sống (dermatology quality of life index - DLQI) để đánh giá độ nặng của bệnh. Vào cuối tuần thứ 8, các tác giả thấy giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số PASI xuống 47,34% và khuynh hướng giảm DLQI. Hai bệnh nhân đạt

mức giảm PASI 50% và 2 bệnh nhân đạt giảm PASI 75%. Mặc dù nghiên cứu tiến hành trên một số ít bệnh nhân, không có nhóm chứng và không đánh giá nồng độ lipid máu nhưng kết quả cho thấy statin có thể hữu ích về mặt lâm sàng trong điều trị vẩy nến [20].

Cũng trong một thử nghiệm lâm sàng mở tại Đức, Colzman A và cs đánh giá tác dụng của simvastatin uống 40 mg/ngày điều trị 5 bệnh nhân vẩy nến mảng trung bình đến nặng (PASI trung bình 11,4) có kèm tăng cholesterol máu. Thuốc bôi kèm theo là calcipotriol kết hợp với corticosteroid (mometasone hoặc betamethasone valerate). Sau 12 tuần điều trị, PASI trung bình hầu như không thay đổi nhưng các chỉ số lipid máu cải thiện tốt. Bệnh nhân dung nạp tốt với simvastatin và không có tác dụng phụ gì trên lâm sàng cũng như xét nghiệm. Các tác giả chưa rút được kết luận gì về vai trò của simvastatin trong điều trị vẩy nến vì cỡ mẫu quá nhỏ [94].

Một nghiên cứu mù đôi, được thiết kế chặt chẽ, tiến hành tại Iran với 30 bệnh nhân vẩy nến mảng chia thành 2 nhóm điều trị khác nhau: nhóm thứ nhất uống simvastatin 40 mg/ngày kết hợp bôi mỡ betamethasone 50%; nhóm thứ hai uống placebo kết hợp với thuốc bôi tương tự. Thời gian điều trị là 8 tuần, sử dụng chỉ số PASI để đánh giá hiệu quả sau điều trị. Kết quả cho thấy PASI giảm ở cả 2 nhóm nhưng có ý nghĩa nhiều hơn ở nhóm sử dụng simvastatin, không có tác dụng phụ hay bất thường gì về xét nghiệm. Nghiên cứu đưa ra kết luận simvastatin làm tăng hiệu quả của thuốc bôi steroids trong điều trị vẩy nến. Vì vậy các tác giả khuyến khích sử dụng statin trong điều trị vẩy nến để giảm các biến cố tim mạch trên những bệnh nhân này. Tuy nhiên nghiên cứu nói trên cũng chỉ có số lượng mẫu hạn chế và không theo dõi sự tái phát sau điều trị [22].

Gần đây, một nghiên cứu khác cũng tại Iran nhưng đánh giá tác dụng của simvastatin bôi trong điều trị vẩy nến. Tám mươi bệnh nhân vẩy nến đối xứng được chia thành 2 nhóm: (1) Bôi mỡ calcipotriol 0,005% 2 lần/ngày, (2) Bôi

mỡ calcipotriol 0,005% 2 lần/ngày kết hợp với bôi mỡ simvastatin 3% 2 lần/ngày trong 12 tuần. Hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê [147].

Dưới đây là kết quả nghiên cứu của một số tác giả sử dụng simvastatin trong điều trị vẩy nến:

**Bảng 4.2. Kết quả điều trị vẩy nến bằng simvastatin theo một số tác giả**

| Tên tác giả                 | Phương pháp  | Thời gian | Hiệu quả   | Tác dụng phụ     |
|-----------------------------|--|-----------|--|------------------|
| Shirinsky IV<br>(Nga, 2007) | Simvastatin uống   | 8 tuần    | PASI giảm 47,34%   | Không            |
| Colsman A<br>(Đức, 2010)    | Simvastatin uống +<br>Calci/corticosteroid                           | 12 tuần   | PASI không đổi<br>Cải thiện lipid máu  | Không            |
| Naseri M<br>(Iran, 2010)    | Nhóm 1: Simvastatin<br>uống + betamethasone<br>Nhóm 2: Betamethasone | 8 tuần    | PASI giảm từ 9,51<br>xuống 3,83<br>PASI giảm từ 5,64<br>xuống 3,98   | Không            |
| Iraji F (Iran,<br>2014)     | Nhóm 1: Calcipotriol<br>Nhóm 2: Calcipotriol +<br>simvastatin bôi    | 12 tuần   | Không khác biệt<br>giữa 2 nhóm   | Không            |
| Chúng tôi<br>(2015)         | Nhóm 1: Simvastatin<br>uống + Calci/beta<br><br>Nhóm 2: Calci/beta   | 8 tuần    | PASI-75 = 70%<br>IGA 0/1 = 56,7%<br>Giảm Cholesterol<br>TP, TG, LDL-C<br>PASI-75 = 40%<br>IGA 0/1 = 30%<br>Lipid máu không<br>thay đổi | Không<br>đáng kể |

---

Calci/beta: Calcipotriol/betamethasone dipropionate

Năm nghiên cứu nói trên đều có những đặc điểm giống và khác nhau. Tất cả các tác giả đều dùng PASI là chỉ số chính đánh giá hiệu quả điều trị trong thời gian 8 - 12 tuần, đây chính là khoảng thời gian phù hợp với giai đoạn tấn công trong điều trị vẩy nến. Một điểm chung nữa là các nghiên cứu đều cho thấy simvastatin là một chọn lựa tương đối an toàn với tác dụng phụ không đáng kể trên lâm sàng cũng như xét nghiệm. Ngoài trừ Iraj F (Iran, 2014) sử dụng simvastatin bôi tại chỗ, các nghiên cứu còn lại đều sử dụng simvastatin uống với liều 40 mg/ngày để điều trị vẩy nến. Cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi (60 bệnh nhân/2 nhóm) chỉ nhỏ hơn Iraj F (80 bệnh nhân/2 nhóm) [147], nhưng lớn hơn so với nghiên cứu của Shirinsky IV (7 bệnh nhân) [20], Colman (5 bệnh nhân) [94] và Naseri M (30 bệnh nhân/2 nhóm) [22]. Ngoài chỉ số PASI, chúng tôi còn sử dụng IGA và đo sự thay đổi nồng độ lipid máu để đánh giá điều trị. Điều này giúp đánh giá một cách toàn diện hơn về hiệu quả điều trị của simvastatin. Nói chung cả ba nghiên cứu đều cho thấy hiệu quả của simvastatin trong điều trị và hỗ trợ điều trị vẩy nến mảng với tác dụng phụ không đáng kể.

Ngoài simvastatin, trên y văn còn có những nghiên cứu sử dụng các statin khác trong điều trị vẩy nến như atorvastatin có hiệu quả và an toàn trong điều trị vẩy nến kèm tăng huyết áp [21], hay atorvastatin có hiệu quả điều trị trên bệnh nhân có PASI ban đầu < 12 [23]. Đáng chú ý, một nghiên cứu tại Pháp do Wolkenstein và cs tiến hành đã cho thấy việc sử dụng statin trong thời gian dài giúp giảm nguy cơ vẩy nến [148].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc được chọn lựa vì đã chứng minh tính hiệu quả và quen thuộc với bác sĩ trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Thuốc bôi corticosteroid là một trong những điều trị chính cho đa số bệnh nhân vẩy nến, nhất là những người có thương tổn khu trú. Cơ chế tác

dụng của corticosteroid gồm có kháng viêm, chống tăng sinh, ức chế miễn dịch và co mạch. Calcipotriol, một dẫn xuất của vitamin D, được giới thiệu lần đầu ở châu Âu vào những năm đầu của thập niên 1990, sau đó có mặt khắp thế giới. Cơ chế tác dụng của thuốc thông qua việc gắn với các thụ thể vitamin D, dẫn đến vừa ức chế tăng sinh, vừa tăng cường biệt hóa tế bào sừng.

Cả corticosteroid và calcipotriol bôi tại chỗ đều được FDA (Hoa Kỳ) công nhận và là những lựa chọn hàng đầu trong điều trị vẩy nến mảng. Một lợi ích quan trọng của dẫn chất vitamin D là khả năng tác dụng như một chất thay thế corticosteroid. Đặc điểm này góp phần phát triển một sản phẩm kết hợp “2 trong 1” để điều trị vẩy nến. Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn và dài hạn, thuốc kết hợp này đã chứng tỏ hiệu quả và tính an toàn trong điều trị vẩy nến nhẹ đến nặng [37]. Trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ da liễu thường ưa thích sản phẩm kết hợp này hơn sản phẩm đơn trị (corticosteroid hay calcipotriol). McCormack PL cho thấy tính vượt trội của công thức kết hợp giữa calcipotriol và betamethasone so với thành phần riêng lẻ trong một thử nghiệm lâm sàng lớn với 1.605 bệnh nhân. Nhóm dùng thuốc kết hợp có tỷ lệ bệnh nhân hết bệnh - bệnh nhẹ đạt tới 48%, so với 16,5% nhóm đơn trị với calcipotriol và 26,3% nhóm đơn trị với betamethasone [149]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng (chỉ sử dụng thuốc bôi) đạt IGA 0/1 là 30%, thấp hơn tỷ lệ nói trên của McCormack PL.

Simvastatin có tính kháng viêm trung bình trong số các thuốc nhóm statin (cerivastatin > atorvastatin > simvastatin > pravastatin > lovastatin > fluvastatin). Thuốc có chi phí thấp, thường được sử dụng và quen thuộc với các bác sĩ [150].

Nói chung, đa số các dữ liệu trên y văn đều ủng hộ kết quả của chúng tôi

là statin nói chung, simvastatin nói riêng có hiệu quả và tính an toàn trong điều trị hoặc hỗ trợ điều trị vảy nến mảng.

#### **4.3.2. Chỉ số lipid máu trước và sau điều trị**

Tác dụng điều trị vảy nến đã được phân tích nhiều, vậy tác dụng trên lipid máu thì sao? Chúng tôi tiến hành theo dõi sự thay đổi nồng độ lipid máu (cholesterol TP, TG, HDL-C và LDL-C) ở mỗi nhóm nghiên cứu theo thời gian điều trị tại các thời điểm 4 tuần, 8 tuần và so sánh với các giá trị trước điều trị.

Trong nhóm 1, tại tuần thứ 4, cholesterol TP và LDL-C giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê, trong khi TG và HDL-C không thay đổi. Ở tuần thứ 8, ngoài cholesterol TP và LDL-C giảm còn có TG giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê, trong khi đó HDL-C tăng nhẹ nhưng không có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.38**). Trong khi đó, ở nhóm 2 tất cả các chỉ số lipid máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê trong suốt thời gian điều trị, thậm chí các chỉ số có khuynh hướng “xấu” đi, cụ thể là nồng độ cholesterol TP, TG, LDL-C tăng và HDL-C giảm so với trước điều trị (**Bảng 3.39**). Những kết quả trên cho thấy tác dụng hạ lipid máu của simvastatin. Cholesterol TP và LDL-C giảm ngay sau 4 tuần điều trị với simvastatin, trong khi TG giảm chậm hơn và thấy ở tuần thứ 8. Kết quả này phù hợp với mức độ giảm các loại lipid máu khi điều trị với simvastatin 40 mg/ngày, theo đó LDL-C giảm 41%, TG giảm 10 - 20% và HDL-C tăng 6 - 8% (**Bảng 1.8**) [87].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ tăng LDL-C cũng như nồng độ LDL-C ở nhóm bệnh nhân vảy nến khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Trong khi đó, tác dụng hạ lipid máu của statin nói chung và simvastatin nói riêng chủ yếu nhắm vào LDL-C. Câu hỏi đặt ra là:

việc sử dụng simvastatin làm giảm LDL-C trong khi mức LDL-C không khác biệt với người bình thường có hợp lý không, mang lại lợi ích và nguy cơ gì?

Như chúng ta đã biết LDL-C là một loại cholesterol “xấu”, góp phần chủ yếu gây xơ vữa động mạch, và giảm LDL-C giúp giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa (atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD). Các hướng dẫn trước đây của Hội Tim mạch Hoa Kỳ về điều trị tăng cholesterol máu (ATP I, ATP II, ATP III), tùy vào từng đối tượng nguy cơ và ngưỡng LDL-C ban đầu, sẽ có biện pháp điều trị để đạt mục tiêu giảm LDL-C tương ứng [10]. Tuy nhiên, theo hướng dẫn mới nhất, tiêu chuẩn sử dụng statin để giảm LDL-C gồm có bốn nhóm đối tượng: (1) ASCVD có biểu hiện lâm sàng; (2) tăng LDL-C nguyên phát > 190 mg/dL; (3) đái tháo đường, tuổi từ 40 - 75, với LDL-C 70 - 189 mg/dL; và (4) không có ASCVD hay đái tháo đường, với LDL-C 70 - 189 mg/dL, và nguy cơ ASCVD 10 năm  $\geq 7,5\%$ . So với ATP I - III, hướng dẫn mới không đặt mục tiêu điều trị theo LDL-C mà các tác giả cho rằng LDL-C “càng giảm càng tốt” [151],[152],[153]. Như vậy việc sử dụng simvastatin cho bệnh nhân vẩy nến làm hạ LDL-C cũng hợp lý và giúp giảm nguy cơ ASCVD.

Theo y văn, không có nhiều nghiên cứu sử dụng statin nói chung, simvastatin nói riêng điều trị vẩy nến, trong số đó, lại có rất ít nghiên cứu đánh giá sự thay đổi nồng độ lipid máu trong quá trình điều trị. Theo hiểu biết của chúng tôi, chỉ có Colzman A và cs khảo sát sự thay đổi cholesterol máu trong điều trị vẩy nến mảng kèm theo tăng cholesterol máu [94]. Tuy nhiên đây chỉ là nghiên cứu trường hợp với cỡ mẫu (n = 5) thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều. Vì vậy chúng tôi cũng không có nhiều dữ liệu để liên hệ, đối chiếu và so sánh.

Chúng tôi cũng tiến hành phân tích, đánh giá mối liên quan giữa rối loạn

từng loại lipid máu trước điều trị và đáp ứng với điều trị. Ở nhóm 1, không có mối liên quan giữa rối loạn lipid máu với tỷ lệ PASI-75 ở tuần thứ 8 (**Bảng 3.40**). Kết quả này có lẽ nhờ vào tác dụng kép của simvastatin, vừa hạ lipid máu, vừa điều hòa miễn dịch kháng viêm để cải thiện triệu chứng vảy nến. Trong khi đó, ở nhóm 2, những người có tăng TG trước điều trị đáp ứng điều trị kém hơn so với những người không tăng TG (**Bảng 3.41**). Nhóm 2 là nhóm đối chứng không có tác dụng của simvastatin trên lipid máu cũng như điều hòa miễn dịch kháng viêm.

#### ***4.3.3. Tác dụng phụ***

Mặc dù statin được xem tương đối an toàn, nhưng không phải là không có tác dụng phụ, và vì vậy bệnh nhân cần được theo dõi sát trong quá trình điều trị. Một trong những tác dụng phụ thường gặp nhất là độc tính cho gan. Tăng SGOT và/hay SGPT không triệu chứng gấp hơn 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường xảy ra ở < 1% bệnh nhân sử dụng statin, với tiến triển đến suy gan chỉ gặp ở 1 phần triệu toa statin. Đau cơ xảy ra ở 1,5 - 3,0%, viêm cơ gặp ở 0,3 - 2,2 phần triệu, và ly giải cơ vân là 0,3 - 13,5 phần triệu toa statin. Ly giải cơ vân là một tình trạng đe dọa mạng sống nên tất cả bệnh nhân đang sử dụng statin nếu đau cơ phải được định lượng men creatine kinase huyết thanh để theo dõi [90]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng phụ ở cả 2 nhóm là không đáng kể. Tỷ lệ tăng nhẹ men gan (6,7% ở nhóm 1 và 3,3% ở nhóm 2) không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Trong khi đó cảm giác châm chích (6,7% ở mỗi nhóm) có lẽ là tác dụng phụ của sản phẩm kết hợp calcipotriol/betamethasone dipropionate và cũng không ảnh hưởng kết quả điều trị.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy simvastatin là một lựa chọn



an toàn, hiệu quả khi kết hợp với thuốc bôi calcipotriol/betamethasone dipropionate trong điều trị vẩy nến mảng, vừa cải thiện triệu chứng lâm sàng vẩy nến, vừa ổn định cholesterol máu (nhất là LDL-C) từ đó có thể giúp phòng ngừa các bệnh ASCVD trong tương lai.

Từ kết quả thử nghiệm về tác dụng hỗ trợ của simvastatin trong điều trị vẩy nến, mở ra những hướng nghiên cứu tiếp theo để trả lời cho những câu hỏi còn bỏ dở như liều simvastatin tối ưu, thời gian điều trị tấn công duy trì, sự tái phát theo thời gian... Ngoài ra, kết quả đáng khích lệ trên bệnh nhân vẩy nến cũng là cơ sở để chúng ta tiếp tục nghiên cứu sử dụng statin trong điều trị một số bệnh da viêm mạn tính khác đã từng được đề cập trên y văn như lupus ban đỏ, rụng tóc toàn thể, viêm da cơ địa, mày đay mạn tính, lymphoma da tế bào T, xơ cứng bì, viêm da tiếp xúc dị ứng, da vẩy nổi, mastocytosis, mày đay sắc tố...

## KẾT LUẬN

### 1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến

Nghiên cứu 128 bệnh nhân vẩy nến trong thời gian từ tháng 01/2011 đến 12/2014, chúng tôi rút ra những kết luận sau đây:

#### 1.1. Một số yếu tố liên quan

- Tuổi khởi phát bệnh trung bình là 34,2.
- Có 10,9% (14/128) bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh vẩy nến, trong đó 3,1% (4/128) có cha mắc bệnh, 1,6% (2/128) có mẹ mắc bệnh và 6,3% (8/128) có anh chị em mắc bệnh.
- Stress tâm lý là yếu tố thường gặp nhất gây khởi phát, tái phát hay làm vẩy nến trở nặng, chiếm 43,8% (56/128).

#### 1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Thể lâm sàng: vẩy nến thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất là 78,1% (100/128), các thể còn lại lần lượt là vẩy nến đỏ da toàn thân 8,6% (11/128), vẩy nến mũ 7% (9/128), viêm khớp vẩy nến 6,3% (8/128).
- Cách phân bố thương tổn: đối xứng 62,5% (80/128), ở da đầu 74,2% (95/128), móng 46,9% (60/128), vùng nếp gấp 3,1% (4/128).
- Có mối liên quan giữa độ nặng của bệnh (PASI) với thời gian mắc bệnh.

### 2. Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến

- Tỷ lệ bệnh nhân vẩy nến có rối loạn lipid máu là 53,9% (69/128), trong đó tăng cholesterol là 25% (32/128), tăng TG là 25% (32/128), tăng LDL-C là 14,8% (19/128), giảm HDL-C là 21,9% (28/128) và tỷ lệ cholesterol TP/HDLc > 5 là 20,3% (26/128).
- Ngoại trừ LDL-C, các thành phần lipid còn lại đều có tỷ lệ rối loạn lipid máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Nồng độ TG và tỷ lệ cholesterol TP/HDL-C nhóm vảy nến cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.
- Không có mối liên quan giữa nồng độ các loại lipid máu với những yếu tố như giới tính (ngoại trừ HDL-C), thời gian bệnh, thể lâm sàng, BSA và PASI.

### **3. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin**

#### **3.1. Hiệu quả lâm sàng:**

- Simvastatin có hiệu quả điều trị hỗ trợ bệnh vảy nến thông thường với kết quả: 70% (21/30) đạt PASI-75; 10% (3/30) đạt “Rất tốt”; 60% (18/30) đạt “Tốt”; 10% (3/30) đạt “Khá”; và 56,7% (17/30) đạt IGA 0/1.
- Simvastatin mang lại kết quả ngay sau 4 tuần, nhanh và hiệu quả hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng.

#### **3.2. Tác dụng hạ lipid máu:**

- Simvastatin hạ cholesterol TP và LDL-C sau 4 tuần và hạ TG sau 8 tuần điều trị.

**3.3. Tác dụng phụ:** không có tác dụng phụ đáng kể giữa 2 nhóm điều trị.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Tầm soát rối loạn lipid máu trên tất cả những bệnh nhân vảy nến bất kể thời gian bệnh, giới tính, thể lâm sàng cũng như độ nặng của bệnh.
2. Xem simvastatin là một trong những lựa chọn trong điều trị hoặc hỗ trợ điều trị vảy nến mảng, nhất là ở những bệnh nhân có kèm theo rối loạn lipid máu.
3. Tiếp tục có nghiên cứu sâu hơn về đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan, các bệnh lý kèm theo, nhất là nhóm bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân vảy nến Việt Nam.

## **CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Trọng Hòa, Trần Hậu Khang (2013). Nghiên cứu rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vẩy nến. *Y học thực hành* (886), số 11/2013: tr 31-34.
2. Nguyen Trong Hao, Tran Hau Khang, Nguyen Tat Thang (2014). The effects of adding oral simvastatin to calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for treatment of psoriasis. *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, No 15 (04/2014): 53-59.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*; 361:496-509
2. Grozdev I, Korman N, Tsankov N (2014). Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in Dermatology*; 32, 343-350
3. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO (2012). Psoriasis. In *Dermatology, 3<sup>rd</sup> edition, Elsevier Saunders*, pp: 135-156
4. Ryan C, Kirby B (2015). Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin*; 33: 41-55
5. Ross R (1999). Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*;340:115-26
6. Hansson GK (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*;352:1685-95
7. Thompson G, Morrell J, Wilson P (2006). Dyslipidaemia in Clinical Practice, 2<sup>nd</sup> edition
8. Daudén E, Castañeda S, Suárez C et al (2013). Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27, 1387-1404
9. Garshick MK, Kimball AB (2015). Psoriasis and the life cycle of persistent life effects. *Dermatol Clin*; 33: 25-39
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002). 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*;106:3143-3421

11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al (2014). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol*. Vol. 63, No. 25: 2889-2934
12. LaRosa JC, He J, Vupputuri S (1999). Effect of statins on risk of coronary disease; a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*;282:2340-6
13. Maron DJ, Fazio S, Linton MF (2000). Current perspectives on statins. *Circulation* 101, 207-213
14. Palinski W (2001). New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 3-5
15. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E et al (2003). Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 12, 607-611
16. Vollmer T, Key L, Durkalski V et al (2004). Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 363, 1607-1608
17. Namazi MR (2004). Statin: novel additions of the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol*;13:337-339
18. Egesi A, Sun G, Khachemoune A et al (2010). Statin in skin: research and rediscovery, from psoriasis to sclerosis. *J Drugs Dermatol*;9(8):921-927
19. Jowkar F, Namazi MR (2010). Statin in dermatology. *Int J Dermatol*;49:1235-1243
20. Shirinsky IV, Shirinsky VS (2007). Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*;57:529 -531
21. Vasiuk IuA, Perlamutrov IuN, Shkol'nik MN et al (2010). Possibilities of atorvastatin in complex management of extensive psoriasis in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*;50(3):37-46

22. Naseri M, Hadipour A, Sepaskhah M et al (2010). The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Niger J Med.*;19(1):58-61
23. Faghihi T, Radfar M, Mehrabian Z et al (2011). Atorvastatin for the Treatment of Plaque-Type Psoriasis. *Pharmacotherapy*.31(11):1045-50
24. Đặng Văn Em (2013). Sinh bệnh học và chiến lược điều trị bệnh vẩy nến. *Nhà xuất bản Y học*.
25. Võ Quang Đình (2010). Khảo sát yếu tố thuận lợi, lâm sàng và một số khác biệt lâm sàng giữa khởi phát sớm & muộn ở bệnh nhân vẩy nến nội trú. *Tạp Chí Y Học Thực Hành*; 1 (696): 41 - 47.
26. Lynde CW, Poulin Y, Vender R et al (2014). Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. Jul;71(1):141-50
27. Gudjonsson JE, Elder JT (2012). Psoriasis. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8<sup>th</sup> edition, Mc Graw Hill*, pp: 197-231.
28. Radtke MA, Reich K, Blome C, et al (2009): Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 23:683-691.
29. Tintle SJ, Gottlieb AB (2015). Psoriatic arthritis for the dermatologists. *Dermatol Clin*; 33: 127-148
30. Camisa Charles (2004). Histopathology of Psoriasis. In *Handbook of Psoriasis. 2<sup>nd</sup> edition, Blackwell Publishing*, pp. 36-44
31. Griffiths CEM, Barker JNWN (2010). Psoriasis. In: *Rook's Textbook of Dermatology 8<sup>th</sup> edition, Blackwell Publishing company*, pp. 20.1-20.60
32. Phạm Văn Hiến 2009. Bệnh vẩy nến. *Da liễu học*. NXB Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, tr 57 - 62



33. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML et al (2010). How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *Journal of Investigative Dermatology* 130, 933-943
34. Garduno J, Bhosle MJ, Balkrishnan R et al (2007). Measures used in specifying psoriasis lesion (s), global disease and quality of life: A systematic review. *J Dermatol Treat*; 18: 223-242
35. Nguyễn Tất Thắng (2003). Nghiên cứu điều trị bệnh vẩy nến chưa biến chứng bằng kẽm và DDS. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược TP.HCM
36. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J et al (2015). The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*; 26(1): 23-31.
37. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* ;60:643-59.
38. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al (2011). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* ;65:137-74
39. Feldman SR, Yentzer BA (2009). Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. *Am J Clin Dermatol*; 10:397-406
40. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al (2002). A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective oncedaily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*;205: 389-93

41. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al (2006). A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*;154:1155-60.
42. Van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, et al (2005). A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology* ; 210:294-299
43. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al (2009). Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*; 161:159-166
44. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al (2004). Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*; 51:731-738
45. Bùi Thị Vân (2011). Nghiên cứu một số thành phần hóa học của thạch lô hội và hiệu quả điều trị hỗ trợ bệnh vẩy nến thông thường bằng kem lô hội AL-04. *Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Da liễu*. Trường Đại học Y Hà Nội
46. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al (2010). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*; 62:114-135
47. Mahajan R, Handa S (2013). Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 79(Suppl):S1-9
48. Leonardi CL, Romiti R, Tebbey PW (2015). Ten years on the impact of biologics on the practice of dermatology. *Dermatol Clin*; 33:111-125.

49. John B. Kelly III, Peter F et al (2015). Current and Future Oral Systemic Therapies for Psoriasis. *Dermatol Clin* 33: 91-109
50. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J et al (2010). Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 160-173
51. Ghafoor R, Rashid A, Anwar MI (2015). Dyslipidemia and Psoriasis: A Case Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak* 25(5):324-7
52. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Fernández-Vega I et al (2015). Psoriasis vulgaris with or without arthritis and independent of disease severity or duration is a risk factor for hypercholesterolemia. *Dermatology* 230(2):170-6
53. Salihbegovic EM, Hadzigrabic N, Suljagic E et al (2015). Psoriasis and Dyslipidemia. *Mater Sociomed*; 27(1): 15-17
54. Al Harthi F, Huraib GB, Zouman A et al (2014). Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Serum Lipid Profile in Saudi Patients with Psoriasis. *Disease Markers* Volume 2014 Article ID 239645
55. Ma C, Schupp CW, Armstrong EJ et al (2014). Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study analyzing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(8):1109-12
56. Jamil A, Ahsan U, Malik LM et al (2014). Frequency of dyslipidemia in patients with psoriasis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 24 (4):307-311
57. Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Shokohi T et al (2014). Study on serum lipids and lipoproteins in patients with psoriasis. *Arch Iran Med*; 17(5): 343 - 346.
58. El Asmi MA, Zidi W, Mebazaa A et al (2014). Serum lipid level in Tunisian patients with psoriasis. *Clin Lab* 60(6):1043-7.

59. Nemati H, Khodarahmi R, Rahmani A et al (2013). Serum lipid profile in psoriatic patients: correlation between vascular adhesion protein 1 and lipoprotein (a). *Cell Biochem Funct*; 31: 36-40.
60. Trương Lê Anh Tuấn, Lê Ngọc Diệp (2012). Mối liên quan giữa bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa. *Y học TP. Hồ Chí Minh*; tập 16, phụ bản số 1, tr 268-274.
61. Bhat RM, Pinto HP (2012). Lipid profile in psoriasis patients. *Psoriasis: Targets and Therapy*; 2: 77-80
62. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR et al (2009). Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc*; 59: 512-515
63. Toker A, Kadi M, Yildirim AK et al (2009). Serumlipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct*: 27: 176-180
64. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al (2009). Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*: 218 (2): 110-113
65. Brauchli YB, Jick SS, Miret M et al (2009). Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*: 160: 1048-1056.
66. Yalcin H, Balci DD, Ucar E, et al (2009). Myocardial perfusion is preserved in patients with psoriasis without clinically evident cardiovascular disease. *JEADV*: 23: 798-802
67. Wu Y, Mills D, Bala M (2008). Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *JDD* 7 (4): 373-377

68. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L et al (2008). Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatology*: 216: 152-155
69. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J et al (2008). Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol.*;88(6):561-5.
70. Kaye JA, Li L, Jick SS (2008). Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*: 159: 895-902
71. Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW, et al (2008). Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls - the role of inflammation. *Rheumatology*: 47:718-723.
72. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A (2007). Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*: 156: 271-276
73. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, et al (2007). The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;21:1330-2
74. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al (2007). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*: 157: 68-73.
75. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodrigues L.A (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*: 143 (12): 1559-1565.
76. Setty AR, Curhan G, Choi HK (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women. *Arch Intern Med*: 167 (15): 1670-1675

77. Shapiro J, Cohen AD, David M, et al (2007). The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*: 56: 629-63
78. Javidi Z, Meibodi NT, Nahidi Y (2007). Serum lipids abnormalities and psoriasis. *Indian J Dermatol*: 52: 89-92
79. Sommer DM, Jenish S, Suchan M, et al. (2006) Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*: 298: 321-328.
80. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al (2006). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*: 296: 1735-1741.
81. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al (2006). Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.*;54:614-21
82. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al (2006). Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*: 55: 829- 835.
83. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al (2005). Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*: 141: 1527-1534.
84. Tarek A., El Saied, Said Hammad Abdou (2015). Atherosclerotic Risk in Psoriasis. *Journal of PALD*: 16 (2): 39-45
85. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, et al (2003). Lipid profile, insulin secretion and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*: 48: 882-885.
86. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al (2001). Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*: 303: 33-39.

87. Landis MN, Adams DR (2013). Drugs for the skinternist. In *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 3<sup>rd</sup> ed.* Elsevier Saunders; pp: 408-423.
88. Liao JK, Laufs U (2005). Pleiotropic effects of statin. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*; 45:89-118
89. Bộ Y tế (2012). Các chất ức chế HMG-CoA reductase (các statin). Trong: *Dược thư Quốc gia Việt Nam (Vietnamese National Drug Formulary)*. Nhà xuất bản y học; trang 240-243.
90. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al (2006). Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assesment Task Force. *American Journal of Cardiology*; 97 (8a): 89c
91. Brown AL, Goldberg AC, Henderson KE, et al (2010). Preventive Cardiology and Ischemic Heart Disease. In: *The Washington Manual of Medical Therapeutics, 33<sup>rd</sup> edition*, pp. 65
92. Bộ Y tế (2013). Công văn về việc cập nhật thông tin dược lý thuốc nhóm statin, ngày 05/4/2013.
93. Anand N Rajpara, Ronald Goldner, Anthony Gaspari (2010). Psoriasis: Can statin play a dual role? *Dermatology Online Journal*; 16 (2): 2
94. Colsman A, Sticherling M (2010). Simvastatin in psoriasis: ambiguous effects. *Acta Derm Venereol.* Jul;90(4):411
95. Jacobi TC, Highetn A (2003). A clinical dilemma while treating hypercholesterolaemia in psoriasis. *Br J Dermatol*; 149: 1305-1306
96. Aronson PJ, Friedman DB (1992). Pharmacologic doses of lovastatin do not predictably affect the course of psoriasis. *Arch Dermatol*; 128: 124
97. Machin David, Fayers PM (2010). Trial Size. In: *Randomized Clinical Trial. 1<sup>st</sup> edition*, John Wiley & Sons Ltd, UK, pp. 179-197

98. <http://viendinhduong.vn/news/vi/37/23/a/bang-phan-loai-bmi.aspx>
99. Trương Thị Mộng Thường, Lê Ngọc Diệp (2012). Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vẩy nến đến điều trị tại bệnh viện Da Liễu TP.HCM từ 01/9/2010 đến 30/4/2011. *Y học TP. Hồ Chí Minh*; tập 16, phụ bản số 1, tr 284-292.
100. Basko-Plluska, Petronic-Rosic (2012). Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*;2 67-76
101. Andressen C, Henseler T (1982). Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*; 33:214-217
102. Setty AR, Curhan G, Choi HK (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*;167(15):1670-1675
103. Setty AR, Curhan G, Choi HK (2007). Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med*;120:953-959
104. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al (2005). Cigarette smoking, Body Mass Index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*;125:61-67
105. Schafer T (2006). Epidemiology of psoriasis. *Dermatology*;212:327-337.
106. Favato G (2008). High incidence of smoking habit in psoriatic patients. *Am J Med*;121:e17
107. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, et al (2009). Risk factors for psoriasis: a case-control study. *J Dermatol*;36:328-334
108. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al (2005). Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.*;141:1580-1584
109. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al (2006). Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*;55(5):829-835



110. Naldi L, Parazzini F, Peli L, et al (1996). Dietary factors and the risk of psoriasis: results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol.*;134:101-106
111. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al (1990). Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle-aged men? *BMJ.*;300:780-783
112. Higgins EM, Peters TJ, du Vivier AW (1993). Smoking, drinking and psoriasis. *Br J Dermatol.*;129:749-750
113. Zhu KJ, Zhu CY, Fan YM (2012). Alcohol consumption and psoriatic risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*;39:1-4.
114. Zhao G, Feng X, Na A, et al (2005). Acute guttate psoriasis patients have positive streptococcus hemolyticus throat cultures and elevated antistreptococcal M6 protein titers. *J Dermatol.*;32:91-96
115. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, et al (2004). Aggravation of psoriasis by infections: A constitutional trait or a variable expression? *Eur J Dermatol*;14:259-61
116. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al (2012). Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol*;188:5160-5
117. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, et al (2010). The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*;49:1351-1361
118. Kim GK, Del Rosso JQ (2010). Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? Understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol.*;3(11):3-38

119. O'Brian M, Koo J (2006). The mechanism of lithium and beta blocker agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol.*;5: 426-433
120. Lionel F, Baker B (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*;25:606-615.
121. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodriguez LA (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*;143(12):1559-1565
122. Naldi L, Gambini D (2007). The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 25, 510-518
123. Wozel G (2008). Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 26, 448-459.
124. Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, et al (2010). Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm.*;2010. pii: 535612
125. Lea WA Jr, Cornish HH, Block WD (1958). Studies on serum lipids, proteins, and lipoproteins in psoriasis. *J Invest Dermatol.*;30(4):181-185
126. Châu Ngọc Hoa (2005). Lipid và lipoprotein ở người bình thường. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 9, phụ bản của số 1: 40-42.
127. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, et al (2007). Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm*;2007:78454.
128. Pietrzak A, Jastrzebska I, Krasowska D et al (2006). Serum pancreatic lipase [EC 3.1.1.3] activity, serum lipid profile and peripheral blood dendritic cell populations in normolipidemic males with psoriasis. *J Mol Catal B Enzym*: 40:144-154

129. Pietrzak A, Kaździelewski J, Janowski K, et al (2009). Lipoprotein (a) in patients with psoriasis: association with lipid profiles and disease severity. *Int J Dermatol*: 48: 379-387
130. Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, et al (2007). Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *JEADV*: 21: 802-805
131. Feretti G, Simonetti O, Offidani AM, et al (1993). Changes of plasma lipids and erythrocyte membrane fluidity in psoriatic children. *Pediatr Res*: 33 (5): 506-509
132. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, et al (2010). Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.*;48(6):642-646
133. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, et al (2006). Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*;20(5):517-522
134. Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B, Kadziela-Wypyska G (1998). Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.*;53:187-194.
135. He L, Qin S, Dang L, et al (2014). Psoriasis decreases the anti-oxidation and anti-inflammation properties of high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*; pii: S1388-1981(14)00186-3. PMID: 25240836
136. Edwards BD, Bhatnagar D, Mackness MI, et al (1995). Effect of low-dose cyclosporin on plasma lipoproteins and markers of cholestasis in patients with psoriasis. *QJM.*;88(2):109-113
137. Seçkin D, Tokgözoğlu L, Akkaya S (1994). Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol.*;31(3 Pt 1):445-449

138. Castro KR, Aikawa NE, Saad CG, et al (2011). Infliximab induces increase in triglyceride levels in psoriatic arthritis patients. *Clin Dev Immunol.*;2011:352686.
139. Andreassen OA, Desikan RS, Wang Y et al (2015). Abundant Genetic Overlap between Blood Lipids and Immune-Mediated Diseases Indicates Shared Molecular Genetic Mechanisms. *PLoS ONE* 10(4): e0123057.
140. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM et al (2008). National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*;58:1031-42
141. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J et al (2015). Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*;13(7):674-89
142. Aronson PJ, Friedman DB (1992). Pharmacologic doses of lovastatin do not predictably affect the course of psoriasis. *Arch Dermatol* 128(1):124
143. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS (2006) Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 6:358-370
144. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al (2001) Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 7:687-692
145. Ghazizadeh R, Tosa M, Ghazizadeh M (2011) Clinical improvement in psoriasis with treatment of associated hyperlipidemia. *Am J Med Sci* 341(5):394-398
146. Zhang X, Jin J, Peng X, VS et al. (2008). Simvastatin Inhibits IL-17 Secretion by Targeting Multiple IL-17-Regulatory Cytokines and by Inhibiting the Expression of IL-17 Transcription Factor RORC in CD4\_ Lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 180: 6988-6996

147. Iraj F, Tajmirriahi N, Siadat AH, et al (2014). Efficacy of adding topical simvastatin to topical calcipotriol on improvement of cutaneous plaque psoriasis. *Adv Biomed Res*;3:11
148. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, et al (2009). Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology* 218(2):103-9.
149. McCormack PL (2011). Spotlight on calcipotriene/betamethasone dipropionate in psoriasis vulgaris of the trunk, limbs, and scalp. *Am J Clin Dermatol*;12:421-4
150. Mosiewicz J, Pietrzak A, Chodorowska G, et al (2013). Rational for statin use in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 305:467-472
151. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*: DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
152. Whayne FT (2013). Problems and Possible Solutions for Therapy with Statins. *Int J Angiol*; 22:75-82.
153. Ginsberg HN (2014). The 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol. *Circ Res*; 114:761-764.

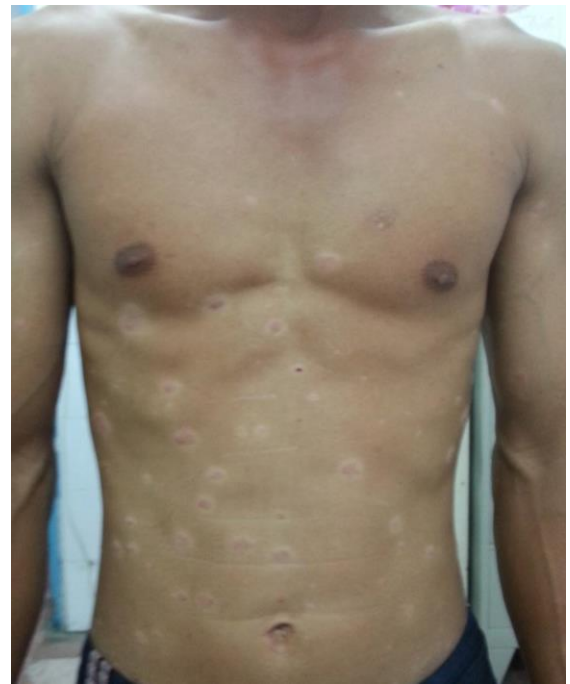
## HÌNH ẢNH MINH HỌA



*Trước điều trị*

*Sau 8 tuần điều trị*

**Nguyễn Thị T, 43t, điều trị với Simvastatin + Daivobet**



*Trước điều trị*

*Sau 8 tuần điều trị*

**Trần Đình N, 36t, điều trị với Simvastatin + Daivobet**



*Trước điều trị*

*Sau 8 tuần điều trị*

**Lê Văn Kh, 50t, điều trị với Daivobet**



## PHỤ LỤC

### BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

**Tên đề tài:** “Nghiên cứu rối loạn lipid máu trên bệnh nhân vảy nến và tác dụng hỗ trợ của simvastatin trong điều trị bệnh vảy nến thông thường”.

**Người thực hiện: BS. Nguyễn Trọng Hòa**

#### THÔNG TIN CHUNG

1. Ngày khám lần đầu:
2. Số hồ sơ nhập viện:
3. Số thứ tự (ghi khi nhập số liệu):
4. Họ tên:
5. Địa chỉ liên lạc:
6. Số điện thoại liên lạc:
7. Tuổi:
8. Nghề nghiệp:
9. Nhóm:                      Bệnh       Chứng
10. Giới tính:                      Nam       Nữ
11. Trình độ học vấn:      Mù chữ       Cấp I       Cấp II   
Cấp III                       Đại học/cao đẳng
12. Cân nặng =                      Chiều cao =                      BMI (kg/cm<sup>2</sup>) =
13. Hoạt động thể lực:      Không đều       1 lần/tuần       > 1 lần/tuần
14. Hút thuốc lá:                      Không bao giờ       Hàng ngày       Thỉnh thoảng   
Trước đây
15. Uống rượu, bia:                      Không bao giờ       1 lần/tháng       2-4 lần/tháng   
2-3 lần/tuần       > 3 lần/tuần

## ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH

16. Tiền sử gia đình: cha  mẹ  anh, chị, em ruột  Không

17. Tuổi khởi phát:

18. Thời gian bệnh (tháng):

19. Các điều trị trước đây:

20. Thể vảy nến: Thông thường  Mủ  Khớp

Đỏ da toàn thân

21. Đặc điểm lâm sàng:

- Phân bố đối xứng: Có  Không

- Tổn thương da đầu: Có  Không

- Tổn thương móng: Có  Không

- Tổn thương vùng nếp gấp: Có  Không

22. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn:

| Yếu tố                        | Có | Không |
|-------------------------------|----|-------|
| Chấn thương da                |    |       |
| Nhiễm trùng                   |    |       |
| Sử dụng thuốc                 |    |       |
| Stress tâm lý                 |    |       |
| Rối loạn chuyển hóa, nội tiết |    |       |
| Uống rượu                     |    |       |
| Hút thuốc lá                  |    |       |
| Khác (ghi cụ thể)             |    |       |

23. Diện tích thương tổn (%):

24. Độ nặng của bệnh (chỉ số PASI):

|  | ĐẦU/C<br>Ổ (H) | CHI<br>TRÊN<br>(U) | THÂN<br>(T) | CHI DƯỚI<br>(L) |       |       |
|--|----------------|--------------------|-------------|-----------------|-------|-------|
| Hồng ban (0 – 4) (a)                     |                |                    |             |                 |       |       |
| Tróc vảy (0 – 4) (b)                     |                |                    |             |                 |       |       |
| Độ dày da vảy nến (0 – 4) (c)            |                |                    |             |                 |       |       |
| Điểm % diện tích vùng bệnh (1-6)<br>(d)* |                |                    |             |                 |       |       |
| Điểm tổng cộng = (a+b+c) x d             |                |                    |             |                 |       |       |
| PASI = Hx0,1 + Ux0,2 + Tx0,3 +<br>Lx0,4  |                |                    |             |                 |       |       |
| * Điểm theo diện tích vùng bệnh          | 0              | 1                  | 2           | 3               | 4     | 5     |
| Diện tích (%)                            | 0              | 1-9                | 10-29       | 30-49           | 50-69 | 70-89 |
|  | 90-100         |                    |             |                 |       |       |

### NỒNG ĐỘ LIPID MÁU

| Loại lipid                    | Nồng độ (mm/L) | Phân loại |
|-------------------------------|----------------|-----------|
| Cholesterol TP                |                |           |
| TG                            |                |           |
| HDL-C                         |                |           |
| LDL-C                         |                |           |
| Tỷ số cholesterol<br>TP/HDL-C |                |           |

## THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

Nhóm:                    1                     2

| Các chỉ số theo dõi    | Trước điều trị | Sau 4 tuần | Sau 8 tuần |
|------------------------|----------------|------------|------------|
| BSA                    |                |            |            |
| PASI                   |                |            |            |
| Mức cải thiện PASI (%) |                |            |            |
| IGA                    |                |            |            |
| Cholesterol TP         |                |            |            |
| TG                     |                |            |            |
| HDL-C                  |                |            |            |
| LDL-C                  |                |            |            |
| SGOT                   |                |            |            |
| SGPT                   |                |            |            |
| Creatin kinase         |                |            |            |
| Tác dụng phụ           |                |            |            |