

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vảy nến là một bệnh viêm mạn tính qua trung gian miễn dịch rất hay gặp trên toàn thế giới, tác động xấu đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân và hiện chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu. Gần đây có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa vảy nến và bệnh tim mạch.

Trong khi đó, rối loạn lipid máu có vai trò rất quan trọng trong quá trình xơ vữa động mạch và là một yếu tố nguy cơ tim mạch chính yếu. Đã có nhiều nghiên cứu trên bệnh nhân vảy nến cho thấy sự biến đổi nồng độ các lipid gây xơ vữa như tăng triglyceride, cholesterol toàn phần, LDL-C, VLDL-C, và giảm nồng độ HDL-C nhưng cho kết quả không thống nhất. Ngoài ra, người ta vẫn chưa xác định được mối quan hệ nguyên nhân - kết quả giữa vảy nến và rối loạn lipid máu. Điều đó cho thấy lĩnh vực này vẫn còn mới mẻ và cần được làm sáng tỏ 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). 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. Dựa vào cơ chế bệnh sinh của vảy nến, statin có thể có ích trong điều trị bệnh lý này thông qua những tác động điều hòa miễn dịch, kháng viêm.

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 vảy nến cũng như chưa có thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng của statin trong điều trị bệnh vảy nến. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “***Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vảy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vảy nến thông thường***” với những mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng trên bệnh vảy 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 vảy nến.*
3. *Đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vảy nến thông thường.*

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Bổ sung dữ liệu về một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng của bệnh vảy nến.
2. Góp phần chứng minh tình trạng rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân vảy nến.
3. Ghi nhận tác dụng điều trị hỗ trợ bệnh vảy nến thông thường của simvastatin, từ đó đưa ra thêm một chọn lựa trong điều trị bệnh vảy nến.

## BỘ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 113 trang. Ngoài phần Đặt vấn đề 2 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị: 1 trang; Luận án có 4 chương: Chương 1: Tổng quan 37 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 10 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu: 27 trang; Chương 4: Bàn luận 34 trang. Có 55 bảng, 12 biểu đồ và 3 hình ảnh, phụ lục và 153 tài liệu tham khảo với 11 tài liệu tiếng Việt và 142 tài liệu tiếng Anh.

## CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN

### 1.1. Tổng quan về vẩy nến

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

Tỷ lệ vẩy nến trong dân số chung khoảng 2 - 3%. Bệnh có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào. Có 2 đỉnh tuổi khởi phát: một là 20 - 30 tuổi và hai là 50 - 60 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh nam ngang với nữ.

#### 1.1.2. 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, tế bào tua gai, cytokine, chemokine...

#### 1.1.3. Đặc điểm lâm sàng

##### 1.1.3.1. 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. Vẩy nến có khuynh hướng đối xứng và đây là đặc điểm có ích cho chẩn đoán xác định.

##### 1.1.3.2. Các dạng lâm sàng vẩy nến

Bệnh vẩy nến hiện nay được chia làm 2 thể chính:

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

**1.1.4. Hình ảnh mô học trong vẩy nến:** 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.

#### 1.1.5. Đánh giá mức độ nặng của vẩy nến

##### 1.1.5.1. Diện tích vùng da bệnh (Body surface area - BSA):

Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, sử dụng BSA: dưới 10% là vẩy nến mức độ nhẹ, 10 - 30% ở mức độ vừa và trên 30% ở mức độ nặng.

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

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* ( $\geq 20$ ). Tính mức độ giảm chỉ số PASI (%) = (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị) x 100%/PASI trước điều trị

### **1.1.5.3. 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 vẩy nến. IGA phiên bản năm 2011 (IGA 2011) thường dùng trong các thử nghiệm pha 3, đánh giá thương tổn vẩy nến gồm có năm mức độ (0 - 4): sạch (0), gần sạch (1), nhẹ (2), trung bình (3), và nặng (4).

### **1.1.6. Chẩn đoán vẩy nến**

Chẩn đoán xác định vẩy 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.

### **1.1.7. Điều trị vẩy nến**

**1.1.7.1. Điều trị tại chỗ:** Corticosteroid, Dẫn xuất vitamin D, Kết hợp dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> và corticosteroid, Anthralin (Dithranol), Retinoid tại chỗ, các loại thuốc tại chỗ khác: acid salicylic, hắc ín, thuốc ức chế calcineurin, kem lô hội...

### **1.1.7.2. Quang và quang hóa trị liệu**

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.

**1.1.7.3. Điều trị toàn thân:** Methotrexate, Cyclosporine A, Retinoid toàn thân, Các chất sinh học (Biologics), Các loại thuốc toàn thân khác: Fumarates, Mycophenolate mofetil, calcitriol, 6-thioguanine, Hydroxyurea, dapsone.

## **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 proteins (lipoproteins). Có 3 loại lipoproteins chính được tìm thấy ở huyết thanh là lipoproteins trọng lượng phân tử thấp (LDL), lipoproteins trọng lượng phân tử cao (HDL) và lipoproteins trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL). LDL là loại lipoprotein có tính sinh xơ vữa động mạch chính và là mục tiêu đầu tiên trong điều trị hạ cholesterol. HDL có vai trò bảo vệ chống lại quá trình xơ vữa động mạch. VLDL cũng có tính sinh xơ vữa động mạch tương tự như LDL. 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

cứ cho thấy mối liên quan giữa nồng độ triglyceride với bệnh mạch vành tim.

### **1.2.2. Rối loạn lipid máu**

**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.

### **1.2.3. Nghiên cứu về nồng độ lipid máu trên bệnh nhân vảy nến**

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.

## **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, trong đó có simvastatin, là 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.

#### **1.3.1.2. Chỉ định trên lâm sàng**

- Tăng cholesterol máu
- Dự phòng tiên phát (cấp 1) biến cố mạch vành.
- Xơ vữa động mạch.

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

Nên tránh sử dụng statin ở những bệnh nhân mãn 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. Statin chống chỉ định ở phụ nữ mang thai hoặc có khả năng có thai, người cho con bú.

#### **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. Tác dụng phụ của statin là độc tính cho gan, viêm cơ và tiêu cơ vân.

#### **1.3.1.5. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng**

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.

### 1.3.2. Ứng dụng statin trong da liễu

Ngoài tác dụng hạ lipid máu, statin còn có tác dụng điều hòa miễn dịch kháng viêm nên 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...

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

Trên y văn, có một số báo cáo về sử dụng statin điều trị vảy nến. Một nghiên cứu ở Nga sử dụng simvastatin đơn trị trong khi một nghiên cứu ở Iran sử dụng simvastatin kết hợp một corticosteroid bôi tại chỗ 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.

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

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân vảy 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

Chẩn đoán bệnh vảy nến chủ yếu dựa vào lâm sàng. Những trường hợp không điển hình, 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 vảy nến và 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 vảy nến.

- Nhóm chứng: người bình khỏe mạnh 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, retinoids, 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®: 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  $n = 128$  mỗi nhóm.

**2.3.1.3. Đối với mục tiêu 3:** thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh, cỡ mẫu ước lượng  $n = 30$  mỗi nhóm.

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

**2.3.2.1. Hỏi bệnh sử:** thu thập các biến số chung liên quan đến tình trạng sức khỏe và biến số liên quan đến bệnh vẩy nến

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

Chỉ số khối cơ thể (BMI), thể lâm sàng, các đặc điểm lâm sàng, diện tích vùng da bệnh, chỉ số PASI, chỉ số IGA 2011

#### 2.3.2.3. 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. Rối loạn lipid máu khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: Cholesterol TP  $\geq 6,20$  mm/L, hoặc TG  $\geq 2,26$  mm/L, hoặc 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 vẩy nến 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 bôi Daivobet® 2 lần/ngày lên vùng thương tổn.

- *Nhóm 2*: 30 bệnh nhân được điều trị bằng bôi Daivobet® 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 lipid máu, SGOT, SGPT 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).

2.3. **Xử lý số liệu:** bằng phần mềm EpiInfo version 3.5.1.

2.4. **Vấn đề y đức:** kết quả nghiên cứu này giúp cho việc xử trí bệnh vẩy 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.

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

##### 3.1.1. Một số yếu tố liên quan

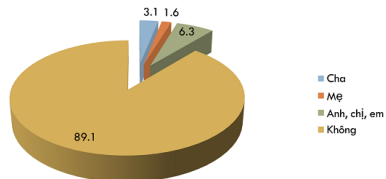
3.1.1.1. **Tuổi:** từ 12 đến 90, trung bình  $41,9 \pm 14,7$ , nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 31 - 40 (28,1%).

3.1.1.2. **Giới tính:** Nam và nữ có tỷ lệ bằng nhau (50%).

3.1.1.3. **Chỉ số khối cơ thể (BMI):** từ 13,5 đến 31,1, trung bình  $21,9 \pm 3,1$ , nhóm BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (74,2%).

##### 3.1.1.3. Tiền sử gia đình vẩy nến:

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



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

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

- 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%).

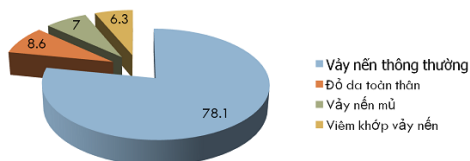
### 3.1.1.5. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn:

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, chuyên 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%).*

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1.2.1. Các thể lâm sàng



*Nhận xét: vảy nến thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất.*

#### 3.1.2.2. 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.*

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

Thời gian bệnh	n	PASI	p
$\leq 5$ năm	52	$9,18 \pm 7,29$	$p < 0,05$
$> 5$ năm	48	$12,92 \pm 7,27$	

*Nhận xét: chỉ số PASI giữa nhóm có thời gian bệnh  $\leq 5$  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 vẩy nến

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

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 128)	Nhóm chứng (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

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%.*

### 3.2.2.3. Thay đổi 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

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

Loại lipid máu	Thông thường (n = 100)	ĐDTT (n = 11)	Mủ (n = 9)	Viêm khớp (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

Loại lipid máu	Nhẹ (n = 29)	Vừa (n = 44)	Nặng (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

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

Loại rối loạn lipid máu	Nhóm bệnh (n = 128)	Nhóm chứng (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.

#### 3.2.3.1. So sánh nồng độ các loại lipid máu của 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
Triglyceride	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.

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

#### 3.3.1. 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

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.*

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

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%)

*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

#### Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 1

Thời gian	PASI	p
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.*

#### Chỉ số PASI theo thời gian điều trị ở nhóm 2

Thời gian	PASI	p
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.*

#### 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

#### 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.*

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

#### 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> <b>p<sub>08</sub> &lt; 0,001</b>
Triglyceride	2,07 ± 2,00	1,32 ± 0,84	1,26 ± 0,65	<b>p<sub>04</sub> = 0,07</b> <b>p<sub>08</sub> &lt; 0,05</b>
HDL-C	1,33 ± 0,31	1,29 ± 0,24	1,35 ± 0,24	<b>p<sub>04</sub> = 0,58</b> <b>p<sub>08</sub> = 0,78</b>
LDL-C	3,18 ± 0,70	2,31 ± 0,80	2,26 ± 0,70	<b>p<sub>04</sub> &lt; 0,001</b> <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.*

#### 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	<b>p<sub>04</sub> = 0,67</b> <b>p<sub>08</sub> = 0,13</b>
Triglyceride	1,75 ± 1,12	1,90 ± 1,31	1,84 ± 1,15	<b>p<sub>04</sub> = 0,18</b> <b>p<sub>08</sub> = 0,28</b>
HDL-C	1,20 ± 0,27	1,23 ± 0,31	1,14 ± 0,24	<b>p<sub>04</sub> = 0,51</b> <b>p<sub>08</sub> = 0,06</b>
LDL-C	3,10 ± 0,82	3,04 ± 0,86	3,22 ± 0,81	<b>p<sub>04</sub> = 0,61</b> <b>p<sub>08</sub> = 0,57</b>

*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.*

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

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 hay của Akhyani M trong một nghiên cứu tại Iran nhưng thấp hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của Trương Thị Mộng Thường. 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.

Về giới, nam và nữ có tỷ lệ bằng nhau (50%), tương tự với Akhyani M, nhưng khác với tỷ lệ của Trương Lê Anh Tuấn và Trương Thị Mộng Thường. 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.

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 vẩy nến nói riêng. 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%. Trong khi đó nhóm hoạt động thể lực đều đặn > 1 lần/tuần chỉ chiếm 16,4% thấp hơn tỷ lệ bệnh nhân vẩy nến “có tập thể dục” trong nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn là 25%. 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 vẩy 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 Đình (34,5), Trương Thị Mộng Thường (34,87) và Trương Lê Anh Tuấn là (35,8). Vẩy 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.

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 vẩy nến, tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Trương Thị

Mộng Thường (14%). Tùy thuộc vào nghiên cứu, tiền sử gia đình chiếm khoảng 35 - 90% trong số các 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. 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. 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.

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. 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. 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.

#### **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 mũ (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%, và nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn với 80%.

Vảy nến thể mảng tương đối ổn định nên khi bệnh lan rộng rồi thành đỏ 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 do da toàn thân mà bệnh khởi phát bởi giai đoạn viêm với thương tổn hồng ban, tróc vảy, ngứa và lan rộng nhanh chóng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ vảy nến do 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: tại chỗ 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).

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%.

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. 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. 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%. Da đầu là một trong những vị trí thường gặp nhất của vảy nến lúc khởi phát và trong suốt quá trình bệnh.

Tỷ lệ bệnh nhân 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.

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%. 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.

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

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 ≤ 5 năm có ý nghĩa thống kê.

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

### **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%. 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. Nghiên cứu cắt ngang khác trên 120 bệnh nhân vảy nến người Pakistan cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu là 55,8%. 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%). 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.

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. 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.

Chúng tôi chia bệnh nhân vẩy 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. 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.

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 mù 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 mù 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 mù 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. Trong khi đó Javid 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.

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.

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. 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. 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.

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...

Một số yếu tố bệnh lý khác cũng làm gia tăng nguy cơ bất thường chuyển hóa lipid ở bệnh nhân vảy 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 vảy nến. 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.

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%).

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu trong nhóm vẩy nến 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 vẩy nến vào khám với chúng ta bất kể thời gian bệnh, giới tính, thể lâm sàng cũng như độ nặng của bệnh.

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

#### **4.3.1. Đáp ứng lâm sàng**

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

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.

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. Đường 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.

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. 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. 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). 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.

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 vẩy nến mảng.

#### **4.3.2. Chỉ số lipid máu trước và sau 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. 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. 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%.

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). Theo hướng dẫn mới nhất Hội Tim mạch Hoa Kỳ về điều trị tăng cholesterol máu, 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 LDC-C mà các tác giả cho rằng LDL-C “càng giảm càng tốt”. Như vậy việc sử dụng simvastatin cho bệnh nhân vẩy nến làm hạ LDL-C cũng hợp lý và giúp giảm nguy cơ ASCVD.

#### **4.3.3. Tác dụng phụ**

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.

## **KẾT LUẬN**

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

#### **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. 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 mù 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 vảy nến

- Tỷ lệ bệnh nhân vảy 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). Ngoài 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.



## BACKGROUND

Psoriasis is a common immune-mediated chronic inflammatory disease, affecting negatively on patients' quality of life and there is no specific method to cure it. Recently, many studies have shown the association between psoriasis and cardiovascular (CV) disease.

Dyslipidaemia plays an important role in atherosclerosis and is a primary risk factor for CV disease. Many researches have shown the changes in serum lipid such as increased triglyceride, total cholesterol, LDL-C, VLDL-C, and decreased HDL-C. The association between psoriasis and dyslipidaemia remains controversial. It is the reason why this field needs to be more studied.

Statins, including simvastatin, are dyslipidaemia treatment drugs which inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase resulting in decreased synthesis of cholesterol in the liver. In addition to their lipid lowering effects, statins have many anti-inflammatory immunomodulator properties which are beneficial in atherosclerosis and coronary artery disease. Based on psoriasis pathogenesis, we feel that statins can decrease psoriatic disease activity through their anti-inflammatory immunomodulatory properties.

To our knowledge, in Vietnam, there are no reports with sample large enough evaluating lipid profile in patients with psoriasis as well as no clinical trials investigating the effects of statins in the treatment of psoriasis. Therefore, we conducted the thesis "*Serum lipid abnormalities in patients with psoriasis and the adding effect of simvastatin in the treatment of psoriasis vulgaris*" with objectives as following:

1. *To evaluate some associated factors and clinical features of psoriasis in HCMC Hospital of Dermato-Venereology.*
2. *To determine the prevalence of dyslipidaemia and associated factors in patients with psoriasis.*
3. *To evaluate the adding effect of simvastatin in the treatment of psoriasis vulgaris.*

### NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

1. Contributing to data on some associated factors, clinical features of psoriasis.
2. Proving dyslipidaemia status in patients with psoriasis.
3. Proving the adding effects of simvastatin in the treatment of psoriasis vulgaris, providing a new option to treat this disease.

## THE THESIS CONTENTS

The thesis includes 113 pages. Background: 2 pages; Conclusions: 2 pages; Recommendations: 1 page; Chapter 1- Review: 37 pages; Chapter 2-Patients and Methods: 10 pages; Chapter 3-Results: 27 pages; Chapter 4-Discussion: 34 pages. There are 55 tables, 12 charts, and 3 images, appendix and 153 references with 11 vietnamese and 142 english ones.

### CHAPTER 1 REVIEW

#### 1.1. Review of psoriasis

##### 1.1.1. Epidemiology

The prevalence of psoriasis is about 2 - 3% of general population. It may begin at any age. There are two age peaks of onset: 20 - 30 and 50 - 60. Psoriasis is equally common in males and females.

##### 1.1.2. Pathogenesis

Psoriasis is the interaction of genetics, skin barrier deficiency, and innate and adaptive immunity disorders. Most studies show have shown the roles of T cells, dendrite cells, cytokines, and chemokines...in psoriasis pathogenesis.

##### 1.1.3. Clinical features

###### 1.1.3.1. Skin lesions

Erythematous, scaly, sharply demarcated plaques in different sizes and shapes are hallmarks of psoriasis. Psoriasis tends to be symmetric and this feature is useful for definitive diagnosis.

###### 1.1.3.2. Clinical patterns

Psoriasis is classified into two major categories:

- Psoriasis vulgaris: plaque-type, guttate, small plaque psoriasis.
- Other psoriasis types: pustular, erythrodermic, nail psoriasis and psoriasis arthritis.

**1.1.4. Histopathology:** Increased dermal mononuclear infiltrate, increased hyperkeratosis and parakeratosis, and Munro's microabscesses

##### 1.1.5. Measures of severity

###### 1.1.5.1. Body surface area (BSA):

Based on BSA, psoriasis is classified into: *mild* (< 10%), *moderate* (10 - 30%), and *severe* (> 30%).

### **1.1.5.2. Psoriasis Area and Severity Index (PASI):**

PASI ranges from 0 to 72. Higher scores indicate greater psoriasis severity. Based on PASI, psoriasis is classified into: *mild* (< 10), *moderate* (from 10 to < 20), and *severe* ( $\geq 20$ ).

PASI reduction (%) =  $(\text{PASI}_{\text{Baseline}} - \text{PASI}_{\text{AfterTreatment}}) \times 100\% / \text{PASI}_{\text{Baseline}}$

### **1.1.5.3. Investigator's Global Assessment 2011 (IGA 2011)**

The IGA is a simple instrument providing a subjective evaluation of the overall severity of psoriasis. IGA 2011 (IGA 2011) is usually used in phase 3 clinical trials, ranging from a 5-point scale (0 - 4): clear (0), almost clear (1), mild (2), moderate (3), and severe (4).

### **1.1.6. Diagnosis**

The diagnosis of psoriasis is usually based on clinical features. In those few cases in which clinical history and examination is not diagnostic, biopsy is indicated to establish the correct diagnosis.

### **1.1.7. Treatment**

#### **1.1.7.1. Topical treatments:**

Corticosteroids, vitamin D analogs, Corticosteroids and vitamin D analogs combination, Anthralin (Dithranol), Retinoid, and others: acid salicylic, coal tar, calcineurin inhibitors, alo vera cream...

#### **1.1.7.2. Phototherapy**

Phototherapy with BB-UVB or NB-UVB and photochemotherapy with UVA plus psoralen (PUVA therapy) are classical treatment options.

#### **1.1.7.3. Systemic treatments:**

Methotrexate, Cyclosporine A, Retinoid, Biologics, others: Fumarates, Mycophenolate mofetil, calcitriol, 6-thioguanine, Hydroxyurea, dapsone.

## **1.2. Psoriasis and lipidaemia**

### **1.2.1. Brief review of lipidaemia components**

Cholesterol is a lipid present in cell membranes and is the precursor of bile acids and steroid hormones. Cholesterol moves in the blood as separate particles containing both lipid and protein (lipoproteins). Three main types of lipoproteins found in the serum are low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and very low density lipoprotein (VLDL). LDL has atherosclerotic property and is the first target of cholesterol-lowering treatment. HDL has protective role against atherosclerosis. VLDL has the same atherosclerotic property as LDL. Triglyceride (TG) is synthesized through two paths: in the liver and adipose tissue (glycerol

phosphate) and in the intestine (monoglyceride). Many studies show an association between triglyceride levels and coronary heart disease.

### **1.2.2. Dyslipidaemia**

**Definition of dyslipidaemia:** the increase in levels of serum cholesterol, triglyceride or both, or the decrease in level of HDL-C, increase in level of LDL-C that accelerate atherosclerotic process.

**Serum lipid for diagnosis and classification of dyslipidaemia:** triglyceride, total cholesterol, HDL-C, LDL-C.

### **1.2.3. Studies on lipid profile in patients with psoriasis**

The present studies have determined serum lipid abnormalities in patients with psoriasis. Although the association between serum lipid abnormalities and psoriasis has been reported for decades, it is still unclear whether serum lipid abnormalities result from or in this chronic disease. Currently this issue is still being discussed and researches are still conducted and published.

## **1.3. Statins in dermatology**

### **1.3.1. Background**

#### **1.3.1.1. Mechanisms**

Statins, including simvastatin, are competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, an important enzyme in cholesterol synthesis converting HMG-CoA to mevalonate.

#### **1.3.1.2. Indications**

- Hypercholesterolemia
- Primary prevention of coronary artery disease
- Atherosclerosis.

#### **1.3.1.3. Contraindications and use in pregnancy**

Statins should be avoided in patients with hypersensitivity to any drug components. Contraindications to statin use include active liver disease or persistent elevations in liver function tests (transaminases), heavy alcohol use, and renal insufficiency. Statins are contraindicated in women who are or may become pregnant, or breast feeding.

#### **1.3.1.4. Adverse effects**

Generally, statins are well tolerated and the rate of drug cessation is low. The statins' side effects are hepatotoxicity, myositis, and rhabdomyolysis.

#### **1.3.1.5. Precautions**

Liver function tests should be performed prior to the initiation of statin therapy and when otherwise clinically indicated.

### **1.3.2. Statin use in dermatology**

In addition to their lipid lowering properties, statins have anti-inflammatory immunomodulator activities that may be beneficial in several autoimmune skin diseases, dermatitis, graft-versus-host disease, vitiligo, cholesterol embolization, lipoma, xanthelasma, neurofibromatosis, uremic pruritus, HIV, hirsutism, and topical therapy with statins...

### **1.3.3. Studies of using statins in psoriasis treatment**

In literature, there are several reports of using statins in psoriasis treatment. Simvastatin alone was used in a study in Russia while simvastatin plus topical corticosteroid were used in a study in Iran for treatment of plaque psoriasis. Both studies showed good results but did not evaluate the changes of serum lipid. However, a study in Germany did not showed the effectiveness of statins in the treatment of psoriasis, maybe due to small sample size.

In summary, the effect of statins should be more studied.

## **CHAPTER 2**

### **SUBJECTS, MATERIALS AND METHODS OF STUDY**

#### **2.1. Subjects**

Study subjects were patients with psoriasis in HCMC Hospital of Dermato-Venereology from 01/2011 to 12/2014.

##### **2.1.1. Diagnostic criteria**

Diagnosis was mainly based on clinical examination. In the untypical cases, definitive diagnosis was based on histology.

##### **2.1.2. Inclusive critetia**

###### **2.1.2.1. For objective 1:**

- Patients with psoriasis in HCMC Hospital of Dermato-Venereology.

###### **2.1.2.2. For objective 2:**

- Patient group: patients with psoriasis in HCMC Hospital of Dermato-Venereology.

- Control group: healthy, age- and sex-matched individuals without psoriasis.

###### **2.1.2.3. For objective 3:**

- Patients with plaque psoriasis, aged from 18 years old.

##### **2.1.3. Exclusive criteria**

- For all 3 objectives: Patients with diseases that can cause

secondary hyperlipidaemia, such as hypothyroidism, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, chronic renal insufficiency, obstructive liver disease, and connective tissue disease, as well as patients on medications, such as beta blockers, thiazides, corticosteroids, retinoids, cyclosporin, and lipid-lowering agents, in the recent 6 months. Pregnancy and breastfeeding.

- For patients in clinical trial (objective 3), additional exclusive criteria were contraindications of Daivobet® and simvastatin such as hypersensitivity to any drug components (simvastatin, calcipotriol and betamethasone dipropionate), active liver disease or persistent elevations in liver function tests (SGOT, SGPT), history of muscular diseases, heavy alcohol use, and renal insufficiency.

## 2.2. Study materials

- Simvastatin STADA® (Stada-VN) : each tablet contains 20 mg simvastatin.

- Daivobet® (Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S - Denmark) : each 30g tube contains calcipotriol 50 µg/g and betamethasone dipropionate 500 µg/g.

## 2.3. Methods

### 2.3.1. Study design and sample size

2.3.1.1. *For objective 1:* a cross-sectional, prospective study.

2.3.1.2. *For objective 2:* a cross-sectional, prospective study, **n = 128** in each group.

2.3.1.3. *For objective 3:* a randomized controlled trial, **n = 30** in each group.

### 2.3.2. Steps of study

2.3.2.1. *Taking history:* collecting variables related to general health condition and psoriasis.

#### 2.3.2.2. *Clinical examination:*

Body Mass Index (BMI), clinical types, clinical features, Body Surface Area (BSA), Psoriasis Area Severity Index (PASI), Investigator's Global Assessment 2011 (IGA 2011).

#### 2.3.2.3. *Laboratory tests:*

- Blood samples were taken after a 12 h overnight fasting to determine SGOT, SGPT, total cholesterol, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Dyslipidaemia was defined with at least one of criterium: total cholesterol  $\geq 6,20$  mm/L, or TG  $\geq 2,26$  mm/L, or LDL-C  $\geq 4,13$  mm/L, or HDL-C  $< 1,03$  mm/L.

- The blood tests were done in Laboratory Department, HCMC

Hospital of Dermato-Venereology.

### **2.3.3. Treatment follow in clinical trial**

#### **2.3.3.1. Study groups:**

Patients were randomly divided into two equal groups:

- *Group 1*: 30 patients received simvastatin 20 mg twice daily plus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment (Daivobet®) once daily for 8 weeks.

- *Group 2*: 30 patients received the same topical product for the same time period.

Patients in both groups were guided with the same diet.

#### **2.3.3.2. Treatment follow-up:**

- The patients were evaluated at baseline and every 4 weeks for 8 weeks by a dermatologist. For efficacy evaluation, we used Psoriasis Area and Severity Index (PASI), IGA 2011, and serum lipid. Safety was assessed by patients' reports of adverse events, clinical examination, and liver function tests.

- Simvastatin would be stopped if transaminase levels were 2 times higher than normal ones. Serum creatin kinase would be done if patients had muscular pain.

**2.3.3.3. Treatment duration:** 8 weeks.

**2.3.3.4. Measure of treatment outcome:** PASI, IGA 2011, serum lipid (before and after treatment, between two groups).

**2.3. Data analysis:** The statistical analysis was performed using EpiInfo version 3.5.1.

**2.4. Ethical issue:** The study contributed to comprehensive management of psoriasis. The subjects were informed, explained, and voluntary to join the study. All laboratory tests were free. All subjects' information was kept secret.

## **CHAPTER 3 RESULTS**

### **3.1. Related factors and clinical features of psoriasis**

#### **3.1.1. Related factors**

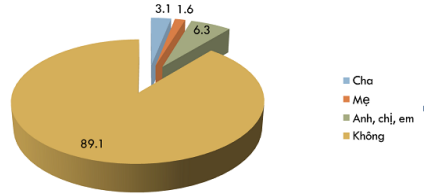
**3.1.1.1. Age:** from 12 to 90 years old, mean age:  $41.9 \pm 14.7$ .

**3.1.1.2. Sex:** male and female had the same rate (50%).

**3.1.1.3. BMI:** from 13.5 to 31.1, mean:  $21.9 \pm 3.1$ , the normal BMI group had the highest rate (74.2%).

### 3.1.1.3. Family history of psoriasis:

*Nhận xét: most of cases had no family history of psoriasis (89.1%)*



### 3.1.1.4. Age of onset and duration of psoriasis:

- Age of onset: from 5 to 60 years old, mean age of onset:  $34.2 \pm 15.7$ .
- Duration of psoriasis: from 2 months to 50 years, mean duration: 7.7.

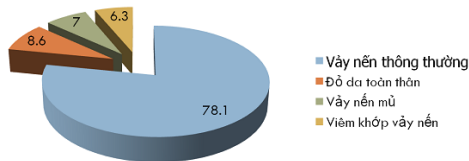
### 3.1.1.5. Triggering factors:

Factors	n	Rates
Emotional stress	56	43.8%
Koebner phenomenon	30	23.4%
Smoking	22	17.2%
Changes of endocrine and metabolism condition	18	14.1%
Drugs	16	12.5%
Alcohol	13	10.2%
Infection	10	7.8%

*Emotional stress was the most common triggering factor (43.8%).*

## 3.1.2. Clinical features

### 3.1.2.1. Clinical types



*Plaque psoriasis was the most common type.*

### 3.1.2.2. Distribution of lesions

Features	n	Frequency (%)
Symmetry	80	62.5%
Scalp involvement	95	74.2%
Nail involvement	60	46.9%
Flexural involvement	4	3.1%

*Scalp involvement (74.2%) and symmetry (62.5%) had high frequencies.*



### 3.1.2.7. The association of PASI and duration of psoriasis

Duration of psoriasis	n	PASI	p
≤ 5 years	52	9.18 ± 7.29	<b>p &lt; 0.05</b>
> 5 years	48	12.92 ± 7.27	

*PASI was significantly associated with duration of psoriasis.*

## 3.2. Dyslipidaemia in patients of psoriasis

### 3.2.1. Baseline characteristics of two groups

Characteristics	Psoriasis group (n = 128)	Control group (n = 128)	p
Age (mean ± SD)	41.9 ± 14.7	43.3 ± 12.6	p = 0.43
Sex:			
+ Male	64 (50%)	64 (50%)	p = 1
+ Female	64 (50%)	64 (50%)	
BMI (mean ± SD)	21.9 ± 3.1	21.9 ± 3.2	p = 0.93
Physical activity:			
+ Not regularly	99 (77.3%)	93 (72.7%)	p = 0.16
+ Once a week	8 (6.3%)	17 (13.3%)	
+ > Once a week	21 (16.4%)	18 (13.1%)	
Smoking:			
+ Daily	19 (14.8%)	11 (8.6%)	p = 0.37
+ Occasional	8 (6.3%)	8 (6.3%)	
+ Previous	14 (10.9%)	11 (8.6%)	
+ Never	87 (68%)	98 (76.6%)	
Alcohol consumption:			
+ > 3 times/week	2 (1.7%)	0 (0%)	<b>p &lt; 0.05</b>
+ 2 - 3 times/week	3 (2.3%)	2 (1.7%)	
+ 2 - 4 times/month	10 (7.8%)	2 (1.7%)	
+ Once/month	23 (18%)	34 (26.6%)	
+ Never	90 (70.3%)	90 (70.3%)	

*Demographic data were similar for patients and control subjects except for alcohol consumption, where patients with psoriasis more often drunk than control subjects. There was no difference between patients and control subjects with regard to age, sex, BMI, physical activity, smoking.*

### 3.2.2. Serum lipid in psoriasis group

#### 3.2.2.1. Frequency of dyslipidaemia

Dyslipidaemia	n	Frequency
General dyslipidaemia	69	53.9%
High total cholesterol	32	25%
High TG	32	25%
High LDL-C	19	14.8%
Low HDL-C	28	21.9%
Total cholesterol/HDL-C > 5	26	20.3%
Normal serum lipid	59	46.1%

*Frequency of dyslipidaemia was 53,9%, in which high total cholesterol and high TG had the highest frequency (25%).*

#### 3.2.2.3. Association of serum lipid and sex

Serum lipid	Male (n = 64)	Female (n= 64)	p
Total cholesterol	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

*There was no difference between male and female subjects with regard to levels of total cholesterol, TG, and LDL-C. The mean level of HDL-C in male subjects was significantly lower than in female ones.*

#### 3.2.2.4. Association of serum lipid and duration of psoriasis

Serum lipid	≤ 5 years (n = 64)	> 5 years (n= 64)	p
Total cholesterol	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

*There was no difference in serum lipid (total cholesterol, TG, HDL-C, and LDL-C) between subjects with duration of psoriasis ≤ 5 years and subjects with duration of psoriasis > 5 years.*

### 3.2.2.5. Association of serum lipid and clinical types

Serum lipid	Plaque (n = 100)	Erythroderma (n = 11)	Pustulosis (n = 9)	Athritus (n = 8)	p
Total cholesterol	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

*There was no difference in serum lipid (total cholesterol, TG, HDL-C, and LDL-C) between clinical types.*

### 3.2.2.6. Association of serum lipid and BSA

Serum lipid	Mild (n = 29)	Moderate (n = 44)	Severe (n = 55)	p
Total cholesterol	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

*There was no difference in serum lipid (total cholesterol, TG, HDL-C, and LDL-C) between BSA groups.*

### 3.2.2.7. Association of serum lipid and PASI

Serum lipid	Mild (n = 58)	Moderate (n = 30)	Severe (n = 12)	p
Total cholesterol	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

*There was no difference in serum lipid (total cholesterol, TG, HDL-C, and LDL-C) between PASI groups.*

### 3.2.3. Serum lipid between two groups

#### 3.2.3.1. Frequencies of dyslipideamia between two groups

Dyslipideamia	Psoriasis group (n = 128)	Control group (n = 128)	p
High general dyslipideamia	69 (53.9%)	28 (21.9%)	<b>p &lt; 0,001</b>
High total cholesterol	32 (25%)	14 (10.9%)	<b>p &lt; 0,01</b>
High TG	32 (25%)	11 (8.6%)	<b>p &lt; 0,001</b>
High LDL-C	19 (14.8%)	12 (9.4%)	p = 0,18
Low HDL-C	28 (21.9%)	5 (3.9%)	<b>p &lt; 0,001</b>
Total cholesterol/HDL-C >5	26 (20.3%)	8 (6.3%)	<b>p &lt; 0,01</b>

*Frequencies of high general dyslipideamia, high total cholesterol, high TG, low HDL-C and total cholesterol/HDL-C > 5 in psoriasis group were significantly higher than in control group.*

#### 3.2.3.1. Levels of serum lipid between two groups

Serum lipid	Psoriasis group	Control group	p
Total cholesterol	5.28 ± 1.18	5.05 ± 1.08	p = 0.11
Triglyceride	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
Total cholesterol/HDL	4.24 ± 0.91	3.92 ± 1.50	<b>p &lt; 0.05</b>

*Level of TG and total cholesterol/HDL in psoriasis group were significantly higher than in control group.*

### 3.3. The adding effect of simvastatin

#### 3.3.1. Baseline characteristics between two groups

Characteristics	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 30)	p
Age	36.00 ± 10.03	39.10 ± 14.55	p = 0.34
Duration of psoriasis (months)	69.77 ± 65.32	67.60 ± 65.23	p = 0.89
Sex:			
+ Male	17 (56.7%)	17 (56.7%)	p = 1
+ Female	13 (43.3%)	13 (43.3%)	
Level of serum lipid:			
+ Total cholesterol	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

*There was no difference between two groups with regard to age, age of onset, duration of psoriasis, sex, IGA, BSA, PASI, and levels of serum lipid.*

#### 3.3.2. PASI response

##### 3.3.2.1. PASI-75

Time	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 30)	p
W4	3 (10%)	1 (3.3%)	p = 0.61
W8	21 (70%)	12 (40%)	<b>p &lt; 0.05</b>

*After 4 weeks of treatment, there was no difference in the frequencies of PASI-75 between two groups; after 8 weeks of treatment, the frequency of PASI-75 in group 1 was significantly higher than in group 2.*

### 3.3.2.2. PASI improvement

Group 1					
Time	Very good	Good	Fair	Moderate	Poor
W4	0 (0%)	3 (10%)	4 (13.3%)	12 (40%)	11 (36.7%)
W8	3 (10%)	18 (60%)	3 (10%)	6 (20%)	0 (0%)

Group 2					
Time	Very good	Good	Fair	Moderate	Poor
W4	0 (0%)	1 (3.3%)	3 (10%)	8 (26.7%)	18 (60%)
W8	1 (3.3%)	11 (36.7%)	1 (3.3%)	11 (36.7%)	6 (20%)

After 8 weeks of treatment, the frequencies of “very good”, “good”, “fair” improvement in group 1 were higher than in group 2.

### 3.3.2.3. PASI changes with treatment

Group 1		
Time	PASI	p
Baseline	12.80 ± 5.87	
W4	8.58 ± 5.62	<b>p &lt; 0.01</b>
W8	4.17 ± 3.81	<b>p &lt; 0.001</b>

In group 1, PASI at W4 and W8 were significantly decreased compared to PASI at baseline.

Group 2		
Time	PASI	p
Baseline	11.86 ± 5.13	
W4	9.34 ± 5.01	p = 0.21
W8	6.52 ± 4.89	<b>p &lt; 0.001</b>

In group 2, only PASI at W8 was significantly decreased compared to PASI at baseline.

### 3.3.3. IGA

#### Rate of IGA 0/1 between two groups

Time	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 30)	p
W4	2 (6.7%)	1 (3.3%)	
W8	17 (56.7%)	9 (30%)	<b>p &lt; 0.05</b>

After 8 weeks of treatment, the frequency of IGA 0/1 in group 1 was significantly higher than in group 2.

### 3.3.4. Serum lipid with treatment

#### Group 1

Serum lipid	Baseline	W4	W8	p
Total cholesterol	5.45 ± 1.21	4.20 ± 0.82	4.18 ± 0.72	<b>p<sub>04</sub> &lt; 0.001</b> <b>p<sub>08</sub> &lt; 0.001</b>
Triglyceride	2.07 ± 2.00	1.32 ± 0.84	1.26 ± 0.65	<b>p<sub>04</sub> = 0.07</b> <b>p<sub>08</sub> &lt; 0.05</b>
HDL-C	1.33 ± 0.31	1.29 ± 0.24	1.35 ± 0.24	<b>p<sub>04</sub> = 0.58</b> <b>p<sub>08</sub> = 0.78</b>
LDL-C	3.18 ± 0.70	2.31 ± 0.80	2.26 ± 0.70	<b>p<sub>04</sub> &lt; 0.001</b> <b>p<sub>08</sub> &lt; 0.001</b>

The levels of total cholesterol, LDL-C at W4 and W8 were significantly decreased compared to those at baseline. The level of triglyceride at W8 decreased significantly compared to that at baseline.

#### Group 2

Serum lipid	Baseline	W4	W8	p
Total cholesterol	5.09 ± 1.02	5.13 ± 0.94	5.23 ± 1.07	<b>p<sub>04</sub> = 0.67</b> <b>p<sub>08</sub> = 0.13</b>
Triglyceride	1.75 ± 1.12	1.90 ± 1.31	1.84 ± 1.15	<b>p<sub>04</sub> = 0.18</b> <b>p<sub>08</sub> = 0.28</b>
HDL-C	1.20 ± 0.27	1.23 ± 0.31	1.14 ± 0.24	<b>p<sub>04</sub> = 0.51</b> <b>p<sub>08</sub> = 0.06</b>
LDL-C	3.10 ± 0.82	3.04 ± 0.86	3.22 ± 0.81	<b>p<sub>04</sub> = 0.61</b> <b>p<sub>08</sub> = 0.57</b>

There was no difference in serum lipid (total cholesterol, TG, HDL-C, and LDL-C) between before and after treatment.

### 3.3.6. Side effects of simvastatin và Daivobet<sup>®</sup>

Side effects	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 30)
Mild elevation in SGOT, SGPT	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Irritation	2 (6.7%)	2 (6.7%)

Side effects of both two groups were not remarkable

## CHAPTER 4 DISCUSSION

### 4.1. Related factors and clinical features of psoriasis

#### 4.1.1. *Related factors*

Mean age of 128 patients with psoriasis was  $41.9 \pm 14.7$ , in which subjects from 31 to 40 years old had the highest rate (28.1%). This result was the same to those of Truong Le Anh Tuan or Akhyani M but lower than that in Truong Thi Mong Thuong's study. In general, mean age of patients with psoriasis is around 40, main age of social labour force.

Male and female had the same rate (50%), similar to Akhyani M's but different from Truong Le Anh Tuan and Truong Thi Mong Thuong's study. Our result represents for sex ratio in psoriasis. According to Fitzpatrick, the sex ratio is 1:1.

Physical activity by doing exercise regularly about 30 minutes daily helps to maintain healthy and is beneficial for patients with chronic diseases in general and psoriasis in particular. Our study showed that subjects with irregular physical activity had the highest rate (77.3%), similar to Truong Thi Mong Thuong's study (63.5%). Meanwhile subjects with regular physical activity (> once a week) just had the rate of 16.4%, lower than that of "doing exercise" patients in Truong Le Anh Tuan's study (25%). It is important for patients with psoriasis to know the role of physical activity.

The mean duration of psoriasis was 7.7 years, from 2 months to 50 years with large variation between patients. The mean age of onset was 34.2, similar to that in Vo Quang Dinh's (34.5), Truong Thi Mong Thuong's (34.87) và Truong Le Anh Tuan (35.8). Psoriasis can first appear at any age; however, a bimodal distribution of the age of onset is characteristic with a peak at 20-30 and a peak at 50 - 60 years old.

Regarding to family history of psoriasis, our study showed that 3.1% of patients had father with psoriasis, 1.6% had mother with psoriasis, and 6.3% had siblings with psoriasis. Totally, 10.9% of patients had family history of psoriasis, lower than in Truong Thi Mong Thuong's study (14%). Family history varies from 35 to 90% in patients with psoriasis.

Emotional stress has been shown to trigger or exacerbate psoriasis. Retrospective data have demonstrated that patients with psoriasis report more frequent traumatic experiences from early



childhood to adulthood. Emerging evidence shows that abnormal neuroendocrine responses to stress may contribute to the pathogenesis of chronic autoimmune diseases, including psoriasis. In our study, 43.8% patients described stress as being a key “exacerbator” or trigger of their disease.

There were 23.4% of patients with Koebner phenomenon. This number might be higher if it had been included with patients who could not recognize the phenomenon. According to literature, in about 30% of patients, lesions are reported to have appeared at a site of skin.

Before treatment, it is necessary to take history of previous treatments and response to each used medicines. In our study, patients had used many kinds of medicines, from topical to systemic ones, whereas only 3.9% of patients had no previous treatment. This result reflected on the diversity of treatments that patients had used. Topical products were calcipotriol, corticosteroids, salicylic acid..., in which calcipotriol and corticosteroids combination was most commonly used with 44.5%. According to majority of authors, topical calcipotriol and corticosteroids are the first choices for treatment of mild to moderate psoriasis. In reality, dermatologists prefer combined products in order to maximize the efficacy and minimize the side effects.

#### ***4.1.2. Clinical features***

Our study included all clinical types of psoriasis, in which plaque psoriasis was the most common (78.1%) and others were psoriatic erythroderma (8.6%), pustulosis psoriasis (7%), psoriasis arthritis (6.3%). Plaque psoriasis is also the most common in Truong Thi Mong Thuong’s and Truong Le Anh Tuan’s study.

Stable plaque psoriasis becomes extended or psoriatic erythroderma because of some triggering factors such as infection, stress, drugs...In many cases, it is impossible to identify the risk factors of psoriatic erythroderma. Our study showed that the rate of psoriatic erythroderma was not high (8.6%), however patients with this clinical type need hospitalized to have intensive care and treatment.

Pustulosis psoriasis is classified into localized and generalized forms. In our study, pustulosis psoriasis rate was 7% (localized form: 5,5%; generalized forms: 1.5%), lower than in literature (20% of psoriasis cases).

Psoriasis arthritis frequency was 6.3%, in which majority of cases was mild, non deformed, and few joints damaged. According to

literature, the frequency of psoriasis arthritis varies from 5 to 30%.

We accessed the distribution and special sites of lesions (scalp, nail, and flexural sites). Psoriasis tends to be symmetrical and this feature is useful for definitive diagnosis. However, one side lesion may also occur. In our study, the rate of patients with symmetrical lesions was 62.5%. Symmetry occurs in cases with moderate to severe or extended psoriasis.

Scalp, nail, and flexural sites are considered special sites of psoriasis lesions because they remarkably affect on patients' appearance and are more difficult to treat. Our study showed that 74.2% of patients had scalp involvement, similar to an epidemiological survey carried out in the Netherlands with 79% of all patients. The scalp is one of the most common sites at the onset and throughout the course of psoriasis.

In our study, there were 46.9% of patients with nail involvement. The clinical manifestations ranged from minimal, for example, in the form of simple pitting, to extensive changes involving virtually the entire nail units with destruction and interference with normal functioning. The frequency of nail psoriasis varies between 10% and 55%. In patients with psoriatic arthritis, a frequency of about 85% is found.

Our study showed that there were 3.1% of patients having intertriginous involvement in the armpits, groin, under the breasts... In literature, involvement of intertriginous areas is only estimated at 2% to 6% of patients with psoriasis. In view of the clinical presentations, intertriginous psoriasis appears as smooth, mostly very inflamed skin areas, typically with less or no scaling than seen in scalp or plaque psoriasis on the body.

Plaque psoriasis has the highest frequency and is studied the most in pathogenesis, treatment, and measures of severity. Among our 100 patients with plaque psoriasis, mean PASI was 10.97, in which the mild cases had the most frequency (58%). This frequency is approximate to that of Truong Le Anh Tuan's study (65%), but different from that of Truong Thi Mong Thuong's study. According to Truong Thi Mong Thuong, the majority of patients with psoriasis is severe (40.3%).

Regarding to association between PASI and some factors, our study showed that PASI was not associated with sex and BMI, but duration of psoriasis. PASI in patients with duration of psoriasis > 5 years was significantly higher than those with duration of psoriasis ≤ 5 years.

## **4.2. Dyslipidaemia in patients with psoriasis**

### **4.2.1. Serum lipid in patient group**

Our study determined the frequency of general dyslipidaemia was 53.9%, in which high total cholesterol and high triglyceride were the commonest (both 25%). Low HDL-C, cholesterol/HDLc > 5, and high LDL-C were 21.9%, 20.3%, 14.8%, respectively.

Dyslipidaemia in patients with psoriasis varies from 6.4% to 50.9%. In a large sample population-based study, the frequency of dyslipidaemia in patients with psoriasis was 56.9%, significantly higher than that of control cases (47.3%). In another cross-sectional study in 120 Pakistan patients with psoriasis, the frequency of dyslipidaemia was 55.8%. These two studies had approximate results with our study. However, a study in 70 Bosnia & Herzegovina patients had higher frequency of dyslipidaemia (62.9%). In general, the comparison of dyslipidaemia frequency among different studies is relative because the criteria of dyslipidaemia are not the same.

We evaluated the relation between serum lipid levels and some factors such as sex, duration of psoriasis, clinical types, BSA, and PASI.

Regarding to sex, HDL-C level in male was significantly lower than in female patients, whereas the rest lipid levels were not different. In general population, HDL-C level in female is usually higher than in male at every age.

We divided patients into 2 groups: (1) duration of psoriasis  $\leq$  5 years (64 cases), and (2) duration of psoriasis > 5 years (64 cases). Serum lipid levels in group 1 seemed “better” than group 2 but the differences were not significant. In other words, serum lipid levels in patients with psoriasis were not related to duration of psoriasis. This result could also be seen in Mallbris’s study in 200 patients with newly diagnosed psoriasis compared to 285 age and gender-matched controls. The patient group had higher total cholesterol and serum LDL levels, and lower HDL levels corresponding to the control group. It meant that duration of psoriasis had no role in changes of serum lipid levels. Similarly, Taheri Sarvtin et al also found no relation between serum lipid levels and duration of psoriasis.

Regarding to clinical types, there was no difference in serum lipid levels among plaque psoriasis, psoriatic erythroderma, pustulosis psoriasis, and psoriasis arthritis cases. Beside plaque psoriasis with the highest frequency, number cases of other types were few. This result reflected exactly on the real frequencies of clinical types but

number of psoriatic erythroderma, pustulosis psoriasis, and psoriasis arthritis cases were not large enough to determine the difference in serum lipid levels.

Regarding to the severity, we found no relation between serum lipid levels and BSA and PASI. Mallbris et al had the same findings. Meanwhile, Javidi et al showed that total cholesterol level was significantly related to psoriasis severity but LDL-C, TG and HDL-C were not.

Therefore, our study showed no relation between serum lipid levels and sex, duration of psoriasis, clinical types, BSA, and PASI.

#### ***4.2.2. Comparison of serum lipid levels between two groups***

We compared the frequencies of dyslipidaemia as well as serum lipid levels between two groups. The study showed that the frequencies of general dyslipidaemia, high total cholesterol, high TG, low HDL-C and total cholesterol/HDL-C > 5 were significantly higher in patients with psoriasis.

Regarding to serum lipid levels, TG level and total cholesterol/HDL-C rate were significantly higher in patients with psoriasis.

In literature, there are numerous reseaches on serum lipid levels in patients with psoriasis compared to controls but they present quite different results. In Vietnam, Truong Le Anh Tuan's study in 100 patients with psoriasis showed that the frequency of metabolism syndrome was 38%. However, there was no difference in serum lipid levels between psoriasis patients and controls. Although this study was also conducted in HCMC Hospital of Dermato-Venereology, the results were quite different from those of our study. It may be explained by the difference in study design, inclusion criteria, subject characteristics.

In general, recent data in 2014 - 2015 as well as previous reports long time ago have showed strong association between psoriasis and abnormalities of fatty acid metabolism.

Why do patients with psoriasis have dyslipidaemia? Several mechanisms for dyslipidaemia in psoriasis have been suggested including chronic inflammatory state, local and systemic metabolism, genetic factors, unhealthy lifestyle, and uses of psoriasis treatment medications...

Other comorbid factors that increase the risk of abnormal lipid metabolism may be found in patients with psoriasis. These include a higher body mass index (> 30 kg/m<sup>2</sup>), a family history of

dyslipidaemia, a sedentary life style, a high fat diet, and taking retinoids or cyclosporine to treat the disease. Antipsoriatic medications can be also responsible for lipid profile disturbances in psoriatic patients because of their action on the circulating lipids. Recently it has been shown that infliximab, which is used to treat patients with psoriatic arthritis, can also increase triglyceride levels in psoriatic patients.

In our study, several appropriate factors explained partly for abnormality of lipid metabolism: a sedentary life style (77.3% of patients had “not regularly physical activity”), alcohol consumption (significantly higher than controls)...Meanwhile, not many patients took medications inducing lipidaemia (3,9% of patients used soriatane).

In summary, our study showed that frequency of dyslipidaemia in psoriasis group was higher than control one but there is no association between serum lipid levels and factors such as duration of psoriasis, sex, clinical types, BSA, and PASI. With emerging evidence, we recommend all patients with psoriasis be screened for dyslipidaemia regardless of duration of psoriasis, sex, clinical types as well as severity.

### **4.3. The adding effect of simvastatin**

#### **4.3.1. Clinical effect**

In the present study, oral simvastatin plus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment (Group 1) and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment (Group 2) were both effective in the treatment of plaque type psoriasis but the former treatment worked faster and was more effective than the latter.

After 8 weeks of treatment, clinical indexes including PASI-75 and IGA 0/1 in both groups were significantly different from those at baseline.

Furthermore, PASI improvement in Group 1 was better than in Group 2. After 8 weeks of treatment, frequencies of “Very good”, “Good”, “Fair” were 10%, 60%, 10% in Group 1 compared to 3.3%, 36.7%, 3,3% in Group 2, respectively.

In Group 1, the mean PASI score after 4 weeks of treatment was significantly different from the mean baseline PASI score. This findings was not seen in Group 2.

Simvastatin enhanced the therapeutic effect of the topical product with no side effects detected. The efficacy was showed after 4 weeks of treatment.

The beneficial effects of cholesterol lowering therapy on psoriasis depend on a variety of mechanisms. These include down-regulation of LFA-1, inhibition of leukocyte endothelial adhesion, extravasation and natural killer cell activity, inhibition of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6, lowering of CRP, promotion of a Th1 to Th2 cells and inhibition of Th1 cytokine receptors on T cells. It seems that the above-mentioned mechanisms are responsible for the limited activation of lymphocytes and consequently impaired infiltration into the inflammation sites.

In our study, the treatment s were chosen because they have proven effective and familiar with physicians in routine clinical practice. Both topical corticosteroids and calcipotriol have been approved by FDA (USA) and are the first lines for the treatment of plaque type psoriasis. An important advantage of the vitamin D analogues is their potential to function in a corticosteroid-sparing fashion. This observation has led to the development of a single-agent combination product for the treatment of patients with psoriasis. In a lot of short-term and long-term clinical trials, this combination product has showed effective and safe in the treatment of mild to severe psoriasis. In clinical practice, dermatologists prefer this combination product to monotherapy (either corticosteroids or calcipotriol). Simvastatin has the moderate anti-inflammatory activity among statins (cerivastatin > atorvastatin > simvastatin > pravastatin > lovastatin > fluvastatin). It has low cost, and is commonly used, familiar with physicians.

The majority of literature data support our findings that statins in general and simvastatin in particular are effective and safe in the treatment of plaque psoriasis.

#### ***4.3.2. The effect of simvastatin in lowering lipidaemia***

In Group 1, at the 4<sup>th</sup> week, total cholesterol and LDL-C were significantly decreased, meanwhile TG and HDL-C were not significantly changed. At the 8<sup>th</sup> week, total cholesterol, LDL-C, and TG were significantly decreased, meanwhile HDL-C was mildly but not significantly increased.

In Group 2, all kinds of lipidaemia were not significantly changed during treatment but they had trend to get “worse” in which total cholesterol, TG, and LDL-C were increased and HDL-C was decreased.

These findings showed the effect of simvastatin in lowering lipidaemia. Total cholesterol and LDL-C were decreased after 4 weeks

of treatment with simvastatin, meanwhile TG was more slowly decreased at the 8<sup>th</sup> week. The effect of 400 mg daily simvastatin in our study was in accordance with literature in which LDL-C was decreased 41%, TG was decreased 10 - 20% and DL-C was increased 6 - 8%.

As we know, LDL-C is a “bad” cholesterol, contributing to cause atherosclerosis, and decrease of LDL-C helps to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). According to the latest ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol, 4 groups meeting criteria for treatment with statins to reduce LDL-C levels are (1) Individuals with clinical ASCVD; (2) Individuals with primary elevations of LDL-C >190 mg/dL; (3) Individuals with diabetes mellitus, aged 40-75 y, with LDL-C 70-189 mg/dL; and (4) Individuals without ASCVD or diabetes mellitus, with LDL-C 70-189 mg/dL, and estimated 10-y ASCVD risk of  $\geq 7.5\%$ . Compared with ATP I - III, the guidelines do not have LDL-C targets for therapies, and the level of LDL-C is important—“lower is better”. Therefore, the use of simvastatin in patients with psoriasis is reasonable to decrease LDL-C and to reduce the risk of ASCVD.

#### **4.3.3. Side effects**

The side effects in both groups were not remarkable. 6.7% and 3.3% had mild liver enzyme elevation in Group 1 and Group 2, respectively. Stinging occurred in 6.7% in both groups. These side effects did not interfere with treatment outcomes.

In summary, the study showed that simvastatin plus calcipotriol/betamethasone dipropionate combination was an effective and safe option in the treatment of psoriasis vulgaris. It not only improved clinical condition, but also decreased blood cholesterol (especially LDL-C), preventing ASCVD in the future.

## **CONCLUSIONS**

### **1. Related factors and clinical features of psoriasis**

- 1.1. Related factors:** mean age of onset was 34.2. There were 10.9% of patients having family history of psoriasis. Emotional stress was the most common triggering factor (43.8%).
- 1.2. Clinical features:** plaque psoriasis was the most common type (78.1%); other types were erythroderma (8.6%), pustular psoriasis (7%), psoriasis arthritis (6.3%). Distribution of lesions: symmetry (62.5%), scalp involvement (74.2%), nail involvement

(46.9%), flexural involvement (3.1%). PASI was significantly associated with duration of psoriasis.

## **2. Dyslipidaemia in patients with psoriasis**

- Frequency of dyslipidaemia was 53.9%, in which high total cholesterol was 25%, high TG was 25%, high LDL-C was 14.8%, low HDL-C was 21.9% and cholesterol TP/HDLc > 5 was 20.3%. Frequencies of high general dyslipidaemia, high total cholesterol, high TG, low HDL-C and total cholesterol/HDL-C > 5 in psoriasis group were significantly higher than in control group.
- Level of TG and total cholesterol/HDL in psoriasis group were significantly higher than in control group.
- There were no association between serum lipid levels and sex (except HDL-C), duration of psoriasis, clinical types, BSA, and PASI.

## **3. The adding effect of simvastatin**

### *3.1. Clinical effects:*

- Simvastatin had the adding effect in the treatment of psoriasis vulgaris: 70% of patients had PASI-75; 10% of patients with “Excellent” PASI improvement, 60% of patients with “Good” PASI improvement, 10% of patients with “Fair” PASI improvement; và 56,7% of patients with IGA 0/1.
- PASI score reduction was more significant in patients who received simvastatin than controls

*3.2. The effect of lowering lipidaemia:* simvastatin lowered total cholesterol and LDL-C after 4 weeks of treatment and lowered TG after 8 weeks of treatment.

*3.3. No marked side effect.*

## **RECOMMENDATIONS**

1. It is necessary to do early screening of dyslipidaemia in patients with psoriasis regardless of duration of psoriasis, sex, clinical types as well as severity.
2. Simvastatin should be considered an option in the treatment of plaque psoriasis, especially in patients with dyslipidaemia.
3. There should be further studies on clinical features and related factors, comorbidities, especially cardiovascular diseases in Vietnamese patients with psoriasis.