

Nghiên cứu bước đầu về tình trạng bệnh tăng Cholesterol máu có tính gia đình ở các trường hợp mắc bệnh mạch vành sớm

Kim Ngọc Thanh^{***}, Trần Trung Thành^{**}, Trần Đức Huy^{**}, Lê Hồng An^{***}, Trương Thành Hương^{***}

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai*

Trường Đại học Y Hà Nội^{**}

Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội ^{***}

TÓM TẮT

Cơ sở nghiên cứu: Bệnh tăng cholesterol máu có tính gia đình (Familial hypercholesterolemia - FH) là bệnh lý di truyền gen trội có LDL-C trong máu tăng cao, hậu quả gây bệnh mạch vành sớm. Hiểu biết về bệnh này tại Việt Nam còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu sau: (1) Xác định tỷ lệ bệnh nhân bị tăng Cholesterol máu có tính gia đình trong các trường hợp có bệnh mạch vành sớm; (2) Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân FH.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 677 bệnh nhân có bệnh mạch vành sớm, áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh FH của Dutch (sửa đổi theo 95% bách phân vị LDL-C máu của người Việt Nam).

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ FH ở bệnh nhân bệnh mạch vành sớm là 2.7%. Trong 18 bệnh nhân FH: 77.8% bệnh nhân FH có hẹp $\geq 70\%$ đường kính lòng mạch ít nhất 1 nhánh động mạch vành và có 12 trường hợp đặt stent, 2 trường hợp bắc cầu chủ vành.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy bệnh lý FH là thường gặp ở nhóm người trẻ tuổi có bệnh mạch vành mắc bệnh FH và phần lớn có tổn thương mạch vành nghiêm trọng.

Từ khóa: Tăng Cholesterol máu có tính gia đình, Bệnh mạch vành sớm.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tăng Cholesterol máu có tính chất gia đình (Familial Hypercholesterolemia, viết tắt: FH) là bệnh lý di truyền gen trội đặc trưng bởi hiện tượng LDL-C huyết tương tăng cao. Các nghiên cứu dịch tễ trên thế giới ghi nhận một số lượng bệnh nhân FH trong cộng đồng, với ước tính khoảng 20 triệu người trên thế giới mắc bệnh [1]. Các bệnh nhân FH có nguy cơ mắc bệnh mạch vành sớm, có thể xuất hiện trước 35 tuổi. Tại Việt Nam, hiện có khoảng trống trong chẩn đoán và điều trị bệnh FH. Vì vậy, nghiên cứu chúng tôi gồm 2 mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ bệnh nhân bị FH trong các trường hợp có bệnh mạch vành sớm; (2) Tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân FH.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu. Các số liệu thu thập theo hồ sơ nghiên cứu trong 15 tháng (2013 – 2015), tại Viện Tim mạch Việt Nam.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh mạch vành sớm theo tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân mắc bệnh mạch vành sớm: (1) Tuổi: Nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi;

(2) Có bằng chứng hình ảnh tổn thương động mạch vành (dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính động mạch vành và/hoặc chụp mạch vành qua da).

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh tăng Cholesterol máu có tính gia đình: Đáp ứng tiêu chuẩn Dutch sửa đổi [2]. Chẩn đoán FH khi điểm DUTCH > 5.

Tiêu chuẩn DUTCH	Điểm	Tiêu chuẩn DUTCH	Điểm
Tiền sử gia đình		(2) Bệnh cảnh lâm sàng	
Người thân trực hệ (họ hàng bậc 1) sớm mắc bệnh mạch vành hoặc bệnh ĐM khác (nam trước 55 tuổi, nữ trước 60 tuổi) HOẶC Đã từng có kết quả LDL-C cao, trong nhóm >95% phân bố theo tuổi và giới	1	Người sớm mắc bệnh mạch vành (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi)	2
Họ hàng bậc 1 có hình ảnh u mỡ bám gan và/hoặc vòng giác mạc HOẶC Trẻ <18 tuổi có kết quả LDL-C cao, trong nhóm > 95% phân bố theo tuổi và giới	2	Người bị tai biến mạch não hoặc bệnh động mạch ngoại biên sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi)	1
(3) Khám lâm sàng		(4) Xét nghiệm LDL-C máu (theo 95% bách phân vị người Việt Nam)	
Có u mỡ bám gan	6	LDL-C > 4.6 mmol/l	8
		3.8 < LDL-C ≤ 4.6 mmol/l	5
Có vòng giác mạc từ trước 45 tuổi	4	3.5 < LDL-C ≤ 3.8 mmol/l	3
		LDL-C ≤ 3.5 mmol/l	1
Tính tổng điểm (1) + (2) + (3) + (4): ≥ 8 ĐIỂM: Chắc chắn FH; 6-7 điểm: Có thể FH; 3-5 điểm: Nghi ngờ FH; Dưới 3 điểm: Ít khả năng			

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 15 tháng, tại Viện Tim mạch Việt Nam, có 3802 bệnh nhân mắc bệnh mạch vành nhập viện, trong đó 677 trường hợp là bệnh mạch vành sớm. Số liệu thống kê ghi nhận có 18 bệnh nhân FH mắc bệnh mạch vành sớm với điểm DUTCH ≥ 6. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán xác định có FH trong tổng số bệnh nhân bệnh mạch vành sớm là 2.7%.

Bảng 1. Phân bố giới và tuổi của bệnh nhân FH có bệnh mạch vành sớm (FH-PCHD)

Bệnh nhân FH-PCHD	Tuổi trung bình (năm)	P < 0.001 (t-test)
Nam giới (n=13)	47.9 ± 6.1	
Nữ giới (n=5)	55.2 ± 2.3	
Toàn bộ (n=18)	± 6.3	

Nhận xét:

- Tỷ lệ nam/nữ ở bệnh nhân FH – PCHD = 2.6.
- Nhóm bệnh nhân FH nam giới trẻ tuổi hơn nhóm bệnh nhân FH nữ giới, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$, t-test).

Yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành của 18 bệnh nhân FH:

- + Nhóm nam giới: 6/13 (46.2%) có hút thuốc lá, 5/13 (38.5%) có tăng huyết áp.
- + Nhóm nữ giới: không có hút thuốc lá, 1/5 (20%) có tăng huyết áp.

Bảng 2. Đặc điểm lipid máu của bệnh nhân FH mắc bệnh mạch vành sớm

Chỉ số lipid máu	X ± SD (mmol/l)	Nhỏ nhất (mmol/l)	Lớn nhất (mmol/l)
Cholesterol toàn phần	6.91 ± 1.54	5.54	12.21
LDL C	4.73 ± 1.15	3.64	8.1
HDL C	1.22 ± 0.28	0.81	1.67
Triglycerid	1.86 ± 0.71	0.8	2.99

Nhận xét: Các bệnh nhân FH có nồng độ Cholesterol máu toàn phần và LDL-C ở ngưỡng cao, trong khi nồng độ HDL-C và Triglycerid trong giới hạn bình thường.

Đặc điểm về tổn thương động mạch vành:

- **Số lượng mạch vành bị hẹp:** 77.8% có tổn thương ≥ 1 thân; 72.2% có tổn thương ≥ 2 thân; 44.4% có tổn thương 3 thân.

- **Vị trí mạch vành bị hẹp:** 72.2% tổn thương tại động mạch vành phải, 38.9% có tổn thương động mạch vành trái, 33.3% có tổn thương nhánh mũ

Điều trị ở các bệnh nhân FH mắc bệnh mạch vành sớm

Trong 18 bệnh nhân FH, 12 bệnh nhân được đặt stent động mạch vành, 2 bệnh nhân được phẫu

thuật bắc cầu chủ vành và 4 bệnh nhân được điều trị nội khoa.

Thời điểm xuất viện, 100% bệnh nhân được điều trị thuốc hạ lipid máu nhóm Statin, với biệt dược và liều thuốc hàng ngày như bảng sau:

Statin (liều hàng ngày)	Tỷ lệ	Statin (liều hàng ngày)	Tỷ lệ
Atorvastatin 10 mg	27.8%	Rosuvastatin 10 mg	44.4%
Atorvastatin 20 mg	11.1%	Rosuvastatin 20 mg	11.1%
Atorvastatin 40 mg	5.6%	Khác	0%

BÀN LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân FH trong số các bệnh nhân nhồi máu cơ tim trẻ tuổi là 2.7%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nanchien công bố năm 2015 ghi nhận trong 1451 bệnh nhân nhồi máu cơ tim < 45 tuổi, có 4.8% bệnh nhân là FH (dựa trên bảng điểm DUTCH ≥ 6) [3]. Điều này gợi ý yêu cầu cần khảo sát bệnh lý tăng cholesterol máu có tính gia đình khi tiếp nhận các trường hợp bệnh nhân trẻ tuổi mắc bệnh mạch vành do nguy cơ tái diễn các biến chứng mạch vành ở nhóm bệnh nhân FH rất cao nếu không được kiểm soát chỉ số LDL-C máu tích cực.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ trong nhóm FH –PCHD là 2.6 và tuổi có nhóm nam ít hơn nữ giới FH khoảng 7 tuổi, ($p < 0.001$, t-test). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nachen khi bệnh nhân FH có nhồi máu cơ tim < 45 tuổi là nam giới chiếm 76.9% [3]. Điều này lên quan đến yếu tố giới tính trong bệnh mạch vành với giới nữ < 55 tuổi là yếu tố bảo vệ trong bệnh mạch vành đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Ghi nhập cộng đồng của NHANES ở người dân tuổi

từ 34 – 54, có 2.5% nam giới, trong khi chỉ có 0.7% nữ giới bị nhồi máu cơ tim tình hình nhồi máu cơ tim [4]. Một nghiên cứu dịch tễ thực hiện tại Anh năm 1979 cho thấy ở bệnh nhân FH, tổn thương mạch vành xuất hiện sớm ở nam giới so với nữ giới khoảng 10 năm [5]. Một lý giải cho số lượng bệnh nhân nam giới FH trong nghiên cứu này cao hơn nữ giới là do các bệnh nhân nam giới có nhiều hơn các yếu tố nguy cơ khác về bệnh mạch vành là hút thuốc lá và tăng huyết áp. Thực tế, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nam giới FH có 46.2% hút thuốc lá và 38.5% có tăng huyết áp, trong khi con số này ở nữ giới FH là 0% hút thuốc lá và 20% tăng huyết áp.

Nồng độ Cholesterol toàn phần và LDL-C trong máu ở 18 bệnh nhân FH rất cao, lần lượt là 6.91 ± 1.54 mmol/l và 4.73 ± 1.15 mmol/l. Trong bệnh FH, các bất thường gen liên quan đến chuyển hóa apoprotein làm gia tăng nồng độ LDL-C, và Cholesterol toàn phần trong máu. Nồng độ LDL-C trong máu cao là yếu tố thuận lợi gia tăng tốc độ xơ vữa thành mạch, theo thời gian dẫn đến bệnh lý mạch vành, hay động mạch chủ xuất hiện sớm. Theo nghiên cứu của tác giả Jacques, điểm cut-off của LDL-C máu ≥ 160 mg/dl (4.14 mmol/l) là dự báo bệnh lý mạch vành trong tương lai [6]. Đặc điểm của nồng độ LDL Cholesterol trong máu của 18 bệnh nhân FH trong nghiên cứu rất cao cũng phù hợp với đặc điểm tổn thương mạch vành nghiêm trọng của các bệnh nhân này với 72.2% bệnh nhân có tổn thương ≥ 2 thân mạch vành và 44.4% có tổn thương cả 3 thân, đồng nghĩa với 12 trường hợp phải đặt stent mạch vành và 2 trường hợp phải phẫu thuật bắc cầu chủ-vành.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy việc điều trị hạ LDL-C bằng statin ở nhóm bệnh nhân FH còn nhiều hạn chế khi đối chiếu với khuyến cáo điều trị bệnh lý tăng Cholesterol máu có tính gia đình hiện nay. Theo Melissa, khi có biến cố mạch vành, các bệnh nhân FH cần sử dụng ngay các thuốc để hạ $> 50\%$ LDL-C nền và đích hạ LDL-C máu xuống dưới 1.8 mmol/l [7]. Thực tế, tất cả các bệnh nhân FH trong nghiên cứu đều đã dùng các Statin có tác dụng hạ LDL-C máu mức độ mạnh là Rosuvastatin và Atorvastatin. Thực tế, 1 liều Atorvastatin 10 mg giúp giảm 36.8% LDL-C nền và 1 liều Rosuvastatin 10 mg sẽ giảm được 45.8% LDL-C nền. Việc tăng liều thuốc sẽ giúp tăng khả năng hạ LDL-C nền theo quy tắc tăng gấp đôi liều thuốc sẽ làm giảm thêm 6% LDL-C nền [8]. Như vậy, đa số các bệnh nhân FH chưa được điều trị đạt liều cần thiết trước khi ra viện khi có tới 44.4% dùng liều Rosuvastatin 10 mg, 27.8% dùng liều Atorvastatin 10 mg, 11/1% dùng liều Atorvastatin 20 mg, tức là chưa đạt được yêu cầu đầu tiên là giảm ít nhất 50% LDL-C nền, trong khi nồng độ LDL-C nền của 18 bệnh nhân này rất cao.

KẾT LUẬN

Có một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình, chiếm 2.7% các trường hợp mắc bệnh mạch vành sớm, với nồng độ LDL-C rất cao và có tổn thương mạch vành nghiêm trọng. Nghiên cứu cho thấy việc sử dụng thuốc hạ LDL-C cho các bệnh nhân FH tại Việt Nam còn nhiều hạn chế và cần điều chỉnh để phù hợp các khuyến cáo hiện hành.

ABSTRACT

Initial research about familial hypercholesterolemia in patients with premature coronary artery disease

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is a dominant genetic disease which has high

concentration of LDL-C and it causes premature coronary heart disease (PCHD). The understandings of this disease in Vietnam is still limited. Therefore, this research was proceeded with the purpose to: (1) determine the proportion of FH patients with PCHD in Vietnam; (2) identify clinical and non-clinical features of these patients.

Methods and object: Descriptive study on 677 patients with PCHD, using the modified Dutch criteria (with Vietnamese 95 percentile LDL-C).

Results: The proportion of FH/PCHD was 2.7%. In 18 FH patients: 77.8% FH patients had had narrowing coronary arteries $\geq 70\%$ with at least one branch and 12 patients with stent insertion, 2 coronary arteries bypass grafting.

Conclusion: The study showed that FH is an important reason cause premature coronary heart disease. It also occurred severe coronary injuries.

Key words: Familial hypercholesterolemia, premature coronary heart disease.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GERALD F. WATTS., et al. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation*. International Journal of Cardiology. 2014; 171, pp. 309 – 325.
2. Khalid Al-Waili, et al. *Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population*. Oman Med J. 2014 Mar; 29(2): 85–91.
3. Nanchen D., et al. *Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes*. Eur Heart J. 2015 Sep 21; 36 (36):2438-45.
4. Towfighi A., et al. *Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence*. Arch Intern Med. 2009 Oct 26; 169 (19):1762-6.
5. Gagné C, Moorjani S, Brun D, et al. *Heterozygous familial hypercholesterolemia: relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women*. Atherosclerosis 1979;34:13-24.
6. Jacques J. Genest, et al. *Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease*. The American Journal of Cardiology 1991. Volume 67, Issue 15, 1 June 1991, Pages 1185–1189.
7. Melissa A. Austin et al. *Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review*. Am J Epidemiol. 2004 Sep 1;160(5):421-9.
8. Jones PH., et al. *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial)*. Am J Cardiol 2003;92:152-160.