

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh tăng cholesterol máu gia đình tại Việt Nam

Trương Thanh Hương, Nguyễn Thị Mai Ngọc,
Kim Ngọc Thanh, Lê Thanh Tùng, Đỗ Doãn Lợi

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai; Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Bệnh tăng cholesterol máu gia đình (bệnh FH) là bệnh rối loạn chuyển hóa lipid máu di truyền, đặc trưng bởi LDL-C máu tăng cao và bệnh mạch vành sớm. Tại Việt Nam, hiểu biết về bệnh lý này còn hạn chế. Do đó, Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai đưa ra hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh FH. Đây là hướng dẫn đầu tiên về bệnh FH tại Việt Nam. Hướng dẫn này nhằm cải thiện chẩn đoán và điều trị bệnh FH tại Việt Nam.

Từ khóa: Tăng cholesterol máu gia đình, chẩn đoán, điều trị.

Bệnh tăng cholesterol máu gia đình (Familial hypercholesterolemia, viết tắt: FH) là bệnh lý rối loạn chuyển hóa lipid máu di truyền, đặc trưng bởi lipoprotein cholesterol tỉ trọng thấp (low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) trong máu tăng cao, gây xơ vữa mạch máu sớm, đặc biệt là bệnh

mạch vành, hẹp trên van động mạch chủ và xơ vữa mạch não. Tỉ lệ bệnh lưu hành trong cộng đồng là 1/200-1/250, tương đương 300-500 nghìn người mắc bệnh tại Việt Nam [1]. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân không được chẩn đoán và điều trị [2]. Tại Việt Nam, hiểu biết về bệnh lý này còn hạn chế [3-5]. Trước tình trạng này, Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai đưa ra Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh tăng cholesterol máu gia đình. Đây là hướng dẫn đầu tiên về bệnh lý này tại Việt Nam, được xây dựng dựa trên các nghiên cứu cập nhật về bệnh lý này, bao gồm Khuyến cáo quản lý rối loạn lipid máu Châu Âu ESC/EAS 2019, nhằm mục đích cải thiện chẩn đoán và điều trị bệnh tăng cholesterol máu gia đình tại Việt Nam.

DẤU HIỆU LÂM SÀNG ĐẶC TRƯNG

Khuyến cáo: Chẩn đoán bệnh FH nên được xem xét ở bệnh nhân có tăng LDL-C kèm theo xơ vữa mạch máu sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi), u vàng, vòng giác mạc trước 45 tuổi.

Khuyến cáo: Xét nghiệm gen nên được thực hiện ở bệnh nhân nghi ngờ FH, trong đó tập chung vào gen LDLR, APOB và PCSK9.

Bệnh FH là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường, biểu hiện lâm sàng là tăng LDL-C trong máu, xơ vữa mạch máu sớm, u vàng (xanthomas) và vòng giác mạc.

Tăng LDL-C trong máu

Tăng LDL-C máu là dấu hiệu chính với bệnh FH. Ở người Việt Nam, nghiên cứu gần đây của tác giả Trương Thanh Hương ghi nhận bệnh nhân đồng hợp tử (HoFH) có LDL-C >13 mmol/l, và dị hợp tử (HeFH) có LDL-C là 5.22 ± 1.30 mmol/L, cao hơn nhiều so với người không FH là 2.49 ± 0.67 mmol/L. Hầu hết bệnh nhân FH có mức HDL-C và triglyceride bình thường [6].

Xơ vữa mạch máu sớm

Những người có tăng LDL-C máu kèm theo xơ vữa xuất hiện sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi) nhiều khả năng mắc bệnh FH là dấu hiệu gợi ý cho bệnh FH. Các tổn thương xơ vữa mạch máu ghi nhận là bệnh mạch vành, xơ vữa mạch cảnh, hẹp trên van động mạch chủ và bệnh động mạch chi dưới [7].

Trong đó, bệnh mạch vành là biến chứng nguy hiểm của bệnh FH, gặp ở 60% các bệnh nhân FH, thường gây tử vong <35 tuổi ở HoFH và <60 tuổi ở HeFH nếu không được chẩn đoán và điều trị hạ lipid máu sớm. Chụp động mạch vành qua da, chụp cắt lớp vi tính động mạch vành nên được chỉ định ở bệnh nhân được chẩn đoán FH.

Hẹp trên van động mạch chủ thường gặp ở những trường hợp HoFH và HeFH có LDL-C tăng rất cao. Siêu âm tim là công cụ hữu ích nên được sử dụng để phát hiện hẹp trên van động mạch chủ.

Xơ vữa động mạch cảnh gặp ở khoảng 30% bệnh nhân FH. Do đó, siêu âm động mạch cảnh nên được chỉ định cho các bệnh nhân FH. Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung có giá trị theo dõi tiến triển tình trạng xơ vữa mạch máu, dự báo biến cố tim mạch ở bệnh nhân FH.

U vàng

U vàng (xanthomas) là dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của bệnh FH, thường gặp ở HoFH và HeFH có mức LDL-C rất cao. U vàng do cholesterol LDL dư thừa được lắng đọng, thường gặp ở vị trí trong mí mắt, lưng, ngực, mông, mặt sau cánh tay, mặt sau đùi. U vàng có thể dạng các mảng màu vàng nhạt gờ lên trên mặt da hoặc các nốt trong da hoặc dây chằng (tendinous xanthomas). Nhiều bệnh nhân có u vàng ở vị trí khó quan sát. Do đó, khi nghi ngờ bệnh FH, thầy thuốc cần thăm khám cẩn thận.

Vòng giác mạc

Vòng giác mạc là vòng cung màu trắng xung quanh mống mắt, do cholesterol máu lắng đọng. Vòng giác mạc xuất hiện <45 tuổi là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán FH.



A

B

C

Hình 1. Vòng giác mạc và u vàng tại mắt (A), u vàng ở bàn tay-ngón tay (B), u vàng ở bàn chân (C). Nguồn: Trương Thanh Hương [6]

XÉT NGHIỆM GEN

Khuyến cáo: Xét nghiệm gen nên thực hiện cho gen LDLR, APOB, PCSK9.

Phát hiện ra đột biến gen là tiêu chuẩn vàng xác nhận bệnh FH. Nhưng chú ý là, chỉ có khoảng 80% bệnh nhân có kiểu hình FH phát hiện được đột biến gen.

Đa số bệnh nhân (90-95%) có đột biến gen ở gen mã hóa thụ thể LDL (LDLR), trong khi có khoảng 5% bệnh nhân có đột biến ở gen mã hóa apolipoprotein B (APOB) và <1% ở gen mã hóa proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Đột biến ở gen LDLRAP1 rất hiếm gặp [8]. Trong nghiên cứu của

tác giả Trương Thanh Hương, đột biến gen LDLR đã được phát hiện ở các bệnh nhân Việt Nam, bao gồm các dạng đột biến thường gặp và đột biến mới [6].

Kỹ thuật xét nghiệm gen cơ bản được sử dụng là kỹ thuật giải trình tự Sanger và kỹ thuật Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA). Hiện nay, một số trung tâm đã chuyển sang phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) cho bệnh FH.

CHẨN ĐOÁN

Khuyến cáo: Tiêu chuẩn DUTCH nên được sử dụng để chẩn đoán FH tại Việt Nam.

Khuyến cáo: Tiêu chuẩn Starr nên được sử dụng để chẩn đoán bệnh FH cho họ hàng các ca bệnh chi điểm, đặc biệt là trẻ em.

Tiêu chuẩn DUTCH (Dutch Lipid Network Criteria) được sử dụng phổ biến để chẩn đoán FH. Tiêu chuẩn này có ưu điểm là đơn giản và có độ chính xác cao. Tiêu chuẩn này áp dụng cho người trên 16 tuổi [2]. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận tiêu chuẩn DUTCH là phù hợp để chẩn đoán FH ở Việt Nam [6, 9].

Bảng 1. Tiêu chuẩn DUTCH chẩn đoán FH

Tiêu chuẩn	Điểm
Tiền sử gia đình	
Người thân trực hệ (họ hàng bậc 1) có: Sớm mắc bệnh mạch vành hoặc bệnh động mạch khác (nam trước 55 tuổi, nữ trước 60 tuổi) HOẶC Đã từng có kết quả LDL-C cao > 95% phân bố theo tuổi và giới	1
Họ hàng bậc 1 có hình ảnh u mỡ bám gân và/hoặc vòng giác mạc HOẶC Trẻ <18 tuổi có LDL-C cao > 95% phân bố theo tuổi và giới	2
Bệnh cảnh lâm sàng	
Người sớm mắc bệnh mạch vành (nam trước 55 tuổi, nữ trước 60 tuổi)	2
Người bị tai biến mạch não hoặc bệnh động mạch ngoại biên sớm (nam trước 55 tuổi, nữ trước 60 tuổi)	1
Khám lâm sàng	
Có u mỡ bám gân	6
Có vòng giác mạc từ trước 45 tuổi	4
LDL-cholesterol (mmol/L)	
LDL-C ≥ 8.5	8

LDL-C 6.5 – 8.4	5
LDL-C 5.0 – 6.4	3
LDL-C 4.0 – 4.9	1
Phát hiện đột biến gen LDLR, hoặc APOB, hoặc PCSK9	8
Chẩn đoán dựa trên tổng điểm: Chẩn đoán chắc chắn mắc FH nếu tổng điểm >8; Chẩn đoán có thể mắc FH nếu tổng điểm 6-8 Chẩn đoán nghi ngờ mắc FH nếu tổng điểm 3-5; Chẩn đoán không phải FH nếu tổng điểm <3	

Tiêu chuẩn Starr dựa trên LDL-C dùng để chẩn đoán FH cho họ hàng (người lớn và trẻ em) của ca bệnh chỉ điểm dựa trên xét nghiệm lipid máu, tuổi, giới [10].

A	Age					
	0 To 14	15 To 24	25 To 34	35 To 44	45 To 54	55 and Older
5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	
5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	
5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	
5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	
4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	
4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	
4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	
4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	
4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	
4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	
4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	
3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	
3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	
3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	
3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	
3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	

B	Age					
	0 To 14	15 To 24	25 To 34	35 To 44	45 To 54	55 and Older
5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	
5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	
5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	
5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	
5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	
4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	
4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	
4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	
4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	
4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	
4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	
4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	
3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	
3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	
3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	
3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	
3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	
3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	
3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	

Hình 2. Tiêu chuẩn Starr cho chẩn đoán bệnh FH. Điểm cutoffs cho chẩn đoán FH ở họ hàng bậc 1 của các ca bệnh chỉ điểm (A) LDL-C ở nữ, (B) LDL-C ở nam. Màu đỏ là khả năng cao mắc FH, màu xám là nghi ngờ mắc FH, màu xanh là khả năng thấp/không phải FH.

Tiêu chuẩn chẩn đoán FH thể đồng hợp tử [11]

- Xác nhận đột biến ở 2 allen với gen LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1. **Hoặc**

- Mức LDL-C máu khi chưa điều trị >13 mmol/L hoặc sau khi điều trị ≥8 mmol/L **kèm** u vàng xuất hiện trước 10 tuổi hoặc cả bố và mẹ đều là dị hợp tử.

Tiêu chuẩn chẩn đoán FH ở trẻ em

Dựa vào tình trạng tăng LDL-C kèm theo tiền sử gia đình có tăng LDL-C, bệnh mạch vành sớm, và/hoặc phát hiện đột biến gen. Mức LDL-C huyết tương đặc hiệu theo tuổi và giới cần được sử dụng để chẩn đoán lần đầu cho FH. Mức LDL-C huyết tương đơn độc có độ phân biệt rất rõ ràng giữa các

bệnh nhân FH và người không bị FH ở độ tuổi dưới 10 tuổi. Tuy nhiên, vì tình trạng biến thiên sinh học cho nên cần lấy trị số trung bình của ít nhất là 2 lần xét nghiệm LDL-C lúc đói để chẩn đoán FH. Cần tính đến tác động của các bệnh lý cấp tính làm hạ thấp LDL-C và xét nghiệm lại nếu thấy cần thiết. Tiêu chuẩn chẩn đoán FH ở trẻ em bao gồm [12]:

- Mức LDL-C ≥ 5 mmol/L sau 3 tháng dùng chế độ ăn giảm cholesterol, ngay cả khi không có

tiền sử gia đình tăng cholesterol máu và bệnh mạch vành sớm.

- Mức LDL-C ≥ 4.0 mmol/L kèm tiền sử gia đình tăng cholesterol máu hoặc bệnh mạch vành sớm.

- Nếu cha mẹ trẻ được xác nhận có đột biến gen gây bệnh FH, thì ngưỡng LDL-C máu để chẩn đoán bệnh FH cho trẻ là ≥ 3.5 mmol/L.

MÔ HÌNH SÀNG LỌC BỆNH FH

Khuyến cáo: Sàng lọc chọn lọc nên được lựa chọn để phát hiện ca bệnh chỉ điểm.
Khuyến cáo: Sàng lọc toàn bộ nên xem xét thực hiện nếu điều kiện thực tế cho phép.
Khuyến cáo: Sàng lọc theo phả hệ nên được thực hiện để phát hiện bệnh FH cho họ hàng của ca bệnh chỉ điểm.
Khuyến cáo: Sàng lọc theo phả hệ cần thực hiện tuân tự bằng phát hiện ca bệnh chỉ điểm, lập cây phả hệ, kết nối nhân viên y tế với họ hàng ca bệnh chỉ điểm, sàng lọc bệnh cho các họ hàng ca bệnh chỉ điểm.

Mô hình sàng lọc bệnh FH bắt đầu bằng tìm kiếm ca bệnh chỉ điểm (case index)

Sàng lọc chọn lọc (opportunistic screening) là phương pháp hiệu quả để phát hiện các ca bệnh chỉ điểm. Trong đó, nhóm bệnh nhân mắc bệnh mạch vành sớm (nam <55 tuổi, nữ < 60 tuổi) nên được sàng lọc bệnh FH. Trong các nghiên cứu gần đây, tỉ lệ bệnh FH ở nhóm bệnh nhân có bệnh mạch vành sớm khoảng 2-7% [9, 13]. Sàng lọc FH cũng nên thực hiện cho các bệnh nhân có dấu hiệu u vàng và vòng giác mạc.

Sàng lọc toàn bộ (universal screening) cho tất cả người dân người với xét nghiệm lipid máu cơ bản nên được xem xét thực hiện, nếu thấy có thể dễ dàng thực hiện nhằm tăng số lượng bệnh nhân được phát hiện và điều trị, giúp giảm biến cố tim mạch. Sàng lọc toàn bộ bằng xét nghiệm lipid máu nên thực hiện cho mọi người dân đến khám tại cơ sở y tế, cho trẻ em tùy khả năng thực hiện [14, 15].

Bước tiếp theo của mô hình sàng lọc FH là sàng lọc theo phả hệ (cascade sceening) cho các thành viên gia đình của ca bệnh chỉ điểm

Sàng lọc theo phả hệ là phương pháp rất hiệu

quả trong phát hiện mới các ca bệnh FH [16]. Sàng lọc bắt đầu từ ca bệnh chỉ điểm, tiếp đó là sàng lọc bệnh FH cho họ hàng của ca bệnh chỉ điểm. Do xác suất phát hiện các thành viên trong gia đình mắc bệnh tuân theo quy luật Mendel. Sàng lọc theo phả hệ nên được thực hiện với xét nghiệm lipid máu cơ bản. Nếu có thể, xét nghiệm đột biến gen nên được thực hiện cho các họ hàng [17]. Trong sàng lọc theo phả hệ, thiết lập sự tin tưởng giữa gia đình bệnh nhân và nhân viên y tế thực hiện sàng lọc là rất quan trọng, giúp thực hiện thành công và tối đa hiệu quả sàng lọc. Một số chú ý khi sàng lọc theo phả hệ là phải đảm bảo cung cấp đầy đủ thông tin cho họ hàng nguy cơ mắc FH của họ, giáo dục sức khỏe cho họ hàng về hệ quả FH trên sức khỏe. Các họ hàng được sàng lọc cần được thảo luận về quy trình khám lâm sàng, xét nghiệm lipid máu và xét nghiệm di truyền. Việc lập cây phả hệ và sàng lọc phả hệ nên theo trình tự bắt đầu từ họ hàng bậc 1 (cha mẹ, anh em, con đẻ) rồi sau đó mở rộng ra tới họ hàng bậc 2 (ông, bà, cô, dì, chú, bác) và bậc 3 (anh chị em họ) giúp tăng khả năng phát hiện bệnh [6].

ĐIỀU TRỊ

Khuyến cáo: Mục tiêu điều trị trong FH hàng đầu là đạt đích LDL-C.
Khuyến cáo: Tất cả các bệnh nhân FH cần phải điều chỉnh lối sống, loại bỏ các yếu tố nguy cơ tim mạch.
Khuyến cáo: Statin mạnh liều cao nên là điều trị đầu tay cho bệnh nhân FH.
Khuyến cáo: Ezetimibe nên được sử dụng phối hợp với statin trong điều trị FH.
Khuyến cáo: Thuốc ức chế có thể được sử dụng cho các trường hợp HoFH và HeFH để đạt mục tiêu LDL-C.
Khuyến cáo: Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C có thể được sử dụng cho các trường hợp HoFH và HeFH để đạt mục tiêu LDL-C.
Khuyến cáo: Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C có thể được sử dụng ở phụ nữ có thai.
Khuyến cáo: Trao đổi huyết tương, tạo shunt tĩnh mạch cửa – tĩnh mạch chủ dưới, ghép gan có thể được chỉ định cho các trường hợp HoFH và HeFH để đạt mục tiêu LDL-C.

Mục tiêu điều trị

- Bệnh nhân FH không có bệnh mạch máu do xơ vữa (bệnh mạch vành, đột quy, bệnh động mạch ngoại vi), không có yếu tố nguy cơ tim mạch nghiêm trọng, mức LDL-C cần giảm $\geq 50\%$ so với giá trị ban đầu và đích LDL-C < 1.8 mmol/L [18].

- Bệnh nhân FH có bệnh mạch máu do xơ vữa (bệnh mạch vành, đột quy, bệnh động mạch ngoại vi) hoặc có yếu tố nguy cơ tim mạch nghiêm trọng, mức LDL-C cần giảm $\geq 50\%$ so với giá trị ban đầu và đích LDL-C < 1.4 mmol/L [18].

- Bệnh nhân FH có bệnh mạch máu do xơ vữa (bệnh mạch vành, đột quy, bệnh động mạch ngoại vi) với biến cố tim mạch tái phát lần 2 trong vòng 2 năm gần đây mà đã dùng statin liều cao nhất có thể dung nạp được thì mức LDL-C cần điều trị giảm xuống < 1.0 mmol/L [18].

- Với trẻ 8-10 tuổi, mức LDL-C cần giảm $\geq 50\%$ so với giá trị ban đầu. Trong khi với trẻ > 10 tuổi, mức LDL-C cần đạt < 3.5 mmol/L [12, 18].

Điều chỉnh lối sống, loại bỏ các yếu tố nguy cơ tim mạch

Thay đổi lối sống và kiểm soát các yếu tố nguy

cơ tim mạch cần được thực hiện ngay khi chẩn đoán FH, bao gồm [18] :

- Bỏ thuốc lá.
- Chế độ ăn kiêng, giảm tiêu thụ lượng chất béo bão hòa, tăng khẩu phần hoa quả, rau, hạt còn lớp áo vỏ, hạnh nhân, các chế phẩm sữa ít hoặc không chứa chất béo, các loại đậu, cá.
- Tăng hoạt động thể lực: trung bình duy trì 3.5-7 giờ hoạt động thể lực mỗi tuần hoặc 30-60 phút mỗi ngày.
- Kiểm soát cân nặng, vòng bụng: BMI duy trì 20-25 kg/m², vòng bụng < 94 cm (nam) và < 80 cm (nữ).
- Kiểm soát chỉ số huyết áp $< 140/90$ mmHg.
- Kiểm soát chỉ số HbA1c $< 7\%$.

Điều trị hạ LDL-C

Statin mạnh

Điều trị thuốc statin cần được thực hiện sớm nhất và duy trì đều đặn ở bệnh nhân FH, ưu tiên lựa chọn statin mạnh như rosuvastatin, atorvastatin [7, 19]. Đa số bệnh nhân cần duy trì statin mạnh ở liều cao nhất mà có thể dung nạp. Trẻ em mắc FH có thể cần sử dụng statin từ 8-10 tuổi, với khởi đầu ở liều

thấp và tăng dần liều cho ngưỡng tối đa có thể dung nạp để đạt mục tiêu LDL-C [12].

Ezetimibe

Ezetimibe có thể dùng phối hợp với statin để đạt LDL-C mục tiêu [18]. Liều ezetimibe 10 mg/ngày phối hợp với statin giúp giảm thêm 10-20% mức LDL-C [20, 21].

Thuốc ức chế PCSK9

Thuốc ức chế PCSK9 nên được dùng cho bệnh nhân thể đồng hợp tử hoặc thể dị hợp tử có biến cố tim mạch nếu không đạt được đích LDL-C sau khi điều trị bằng statin liều tối đa >6 tháng hoặc không dung nạp với statin [18, 19]. Thuốc ức chế PCSK9 có thể làm giảm tới 50-70% mức LDL-C ở các bệnh nhân FH [22, 23]. Điều trị hạ LDL-C bằng thuốc ức chế PCSK9 có hiệu quả với FH có đột biến gen tăng hoạt động của PCSK9.

Lomitapide

Lomitapide được FDA chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân HoFH ≥18 tuổi.

Mipomersen

Mipomersen được FDA chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân HoFH ≥12 tuổi.

Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C

Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C giúp cải thiện kết cục tử vong và giảm biến cố tim mạch cho bệnh nhân FH. Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C nên được dùng cho bệnh nhân thể đồng hợp tử nếu không đạt

được đích LDL-C sau khi điều trị bằng statin liều tối đa > 6 tháng hoặc không dung nạp với statin [11].

Lọc máu đặc hiệu cho LDL-C có thể được chỉ định ở phụ nữ có thai [11, 24, 25].

Trao đổi huyết tương

Trao đổi huyết tương xem xét chỉ định cho bệnh nhân HoFH khi không có lọc máu đặc hiệu cho LDL-C và thuốc ức chế PCSK9 [26].

Tạo shunt tĩnh mạch cửa – tĩnh mạch chủ dưới

Tạo shunt tĩnh mạch cửa – tĩnh mạch chủ dưới có thể hiệu quả cho bệnh nhân HoFH ở nơi không thể thực hiện được lọc máu đặc hiệu cho LDL-C [11].

Ghép gan

Ghép gan có thể hiệu quả cho bệnh nhân HoFH ở nơi không thể thực hiện được lọc máu đặc hiệu cho LDL-C [11, 27].

Điều trị bệnh động mạch vành

Bệnh động mạch vành do xơ vữa là biến chứng thường gặp và nguy hiểm nhất trong bệnh FH. Nhiều bệnh nhân FH cần được điều trị bằng can thiệp động mạch vành qua da hoặc phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành [6, 28]. Can thiệp động mạch vành có thể là giải pháp hữu ích với trẻ em. Một số báo cáo ca lâm sàng ghi nhận can thiệp động mạch vành sử dụng stent phủ thuốc có khung tự tiêu (Bioresorbable Vascular Scaffold: BVS) khả thi cho trẻ nhỏ mắc HoFH [29, 30].

SUMMARY

Guideline for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Vietnam: update of 2019 esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant-inherited genetic disorder that leads to elevated levels of plasma LDL-C and premature coronary heart disease. In Vietnam, knowledge about FH is still limited. Therefore, Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital proposes the guideline for the diagnosis and treatment of FH. This is the first guideline for FH in Vietnam, aims to improve status of the diagnosis and treatment of FH in Vietnam.

Keyword: familial hypercholesterolemia, diagnosis, treatment.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Akiyamen, L.E., et al.**, Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017. **7**(9): p. e016461.
2. **Vallejo-Vaz, A.J., et al.**, Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*, 2018. **277**: p. 234-255.
3. **Watts, G.F., et al.**, Translational Research for Improving the Care of Familial Hypercholesterolemia: The "Ten Countries Study" and Beyond. *J Atheroscler Thromb*, 2016. **23**(8): p. 891-900.
4. **Pang, J., et al.**, An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: the "Ten Countries Study". *BMJ Open*, 2017. **7**(10): p. e017817.
5. **Pang, J., et al.**, Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol*, 2019. **13**(2): p. 287-300.
6. **Truong, T.H., et al.**, Homozygous familial hypercholesterolaemia in Vietnam: Case series, genetics and cascade testing of families. *Atherosclerosis*, 2018. **277**: p. 392-398.
7. **Harada-Shiba, M., et al.**, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*, 2018. **25**(8): p. 751-770.
8. **Soutar, A.K. and R.P. Naoumova**, Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007. **4**(4): p. 214-25.
9. **Kim Ngọc Thanh, Trần Trung Thành, Trần Đức Huy, Lê Hồng An, Trương Thanh Hương**, Nghiên cứu bước đầu về tình trạng bệnh tăng cholesterol máu có tính gia đình ở các trường hợp mắc bệnh mạch vành sớm. *Journal of Vietnamese Cardiology*. *Journal of Vietnamese Cardiology*, 2018. **81**: p. 33-37.
10. **Starr, B., et al.**, Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*, 2008. **46**(6): p. 791-803.
11. **Cuchel, M., et al.**, Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014. **35**(32): p. 2146-57.
12. **Wiegman, A., et al.**, Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*, 2015. **36**(36): p. 2425-2437.
13. **Li, S., et al.**, Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Scientific Reports*, 2018. **8**(1): p. 8861.
14. **Groselj, U., et al.**, Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*, 2018. **277**: p. 383-391.
15. **Klancar, G., et al.**, Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(11): p. 1250-1257.
16. **Lazaro, P., et al.**, Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial

hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2017. **11**(1): p. 260-271.

17. Leren, T.P., et al., Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet*, 2008. **11**(1): p. 26-35.

18. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2019.

19. Brunham, L.R., et al., Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol*, 2018. **34**(12): p. 1553-1563.

20. Gagne, C., D. Gaudet, and E. Bruckert, Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2002. **105**(21): p. 2469-75.

21. Menzin, J., et al., Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017. **23**(12): p. 1270-1276.

22. Stein, E.A., et al., Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. **380**(9836): p. 29-36.

23. Gouni-Berthold, I., et al., Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. 2016. **82**(6): p. 1412-1443.

24. Blaha, M., et al., Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia-Importance of LDL-apheresis. *Atheroscler Suppl*, 2015. **18**: p. 134-9.

25. Ogura, M., et al., Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis*, 2016. **254**: p. 179-183.

26. Thompson, G.R., et al., Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *British Heart Journal*, 1980. **43**(6): p. 680-688.

27. Martinez, M., et al., Effects of Liver Transplantation on Lipids and Cardiovascular Disease in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2016. **118**(4): p. 504-10.

28. Kawasuji, M., et al., Coronary artery bypass surgery with arterial grafts in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000. **119**(5): p. 1008-13; discussion 1013-4.

29. Nazif, T.M., et al., Percutaneous Coronary Intervention With Bioresorbable Scaffolds in a Young Child. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(4): p. 430-434.

30. Ravat, H., S. Garekar, and V. Changela, Left Main coronary angioplasty of a 9-year-old child with bioresorbable vascular scaffold [corrected]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **89**(5): p. 867-871.